

کانینگهام، لوونو، بلوم، داش، هافمن، کیسی، اسپونگ



بارداری و زایمان

ویلیامز

https://t.me/Khu_medical



@khu_medical



@khu_medical



@khu_medical

جلد سوم

ویرایش بیست و پنجم / ۲۰۱۸

ترجمه: دکتر مهرانز ولدان
دکتر زهرا محمدی





CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

https://t.me/Khu_medical

بارداری وزایمان ویلیامز

جلد سوم

ویراست ۲۵

۲۰۱۸

https://t.me/Khu_medical

تألیف

ف. گری کانینگهام

کنث ج. لوونو

اسیتون ل. بلوم

جودی س. داش

باربارا ل. هافمن

برایان م. کیسی

کترین ی. اسپونگ

ترجمه

دکتر مهرناز ولدان

متخصص زنان و زایمان

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر زهرا محمدی



@khu_medical

فهرست جلد اول

| | |
|---------|----------------------------|
| ۱۱..... | بخش ۱ نمای کلی |
| ۱۲..... | فصل ۱: مروری کلی بر مامایی |

بخش ۲ آناتومی و فیزیولوژی مادر ۲۷

| | |
|---------|--|
| ۲۸..... | فصل ۲: آناتومی مادر |
| ۵۶..... | فصل ۳: ناهنجاری‌های ادراری - تناسلی مادرزادی |
| ۸۰..... | فصل ۴: فیزیولوژی مادر |

بخش ۳ تشکیل جفت، رویان‌زایی، و تکامل جنین ۱۲۵

| | |
|----------|-------------------------------|
| ۱۲۶..... | فصل ۵: لانه‌گزینی و تشکیل جفت |
| ۱۷۲..... | فصل ۶: ناهنجاری‌های جفت |

| | |
|----------|--------------------------------------|
| ۱۸۹..... | فصل ۷: رشد و تکامل ظاهر و رویان جنین |
|----------|--------------------------------------|

بخش ۴ مراقبت‌های پیش از بارداری و پره‌ناتال ۲۱۷

| | |
|----------|------------------------------|
| ۲۱۸..... | فصل ۸: مشاوره پیش از بارداری |
| ۲۳۳..... | فصل ۹: مراقبت‌های پره‌ناتال |

بخش ۵ جنین بیمار ۲۶۵

| | |
|----------|--|
| ۲۶۶..... | فصل ۱۰: تصویربرداری از جنین |
| ۳۲۵..... | فصل ۱۱: مایع آمنیونی |
| ۳۳۸..... | فصل ۱۲: تراتولوژی، تراتوژن‌ها و مواد سمی برای جنین |
| ۳۶۷..... | فصل ۱۳: ژنتیک |
| ۴۰۳..... | فصل ۱۴: تشخیص پره‌ناتال |
| ۴۳۷..... | فصل ۱۵: اختلالات جنینی |
| ۴۶۰..... | فصل ۱۶: درمان جنین |
| ۴۸۳..... | فصل ۱۷: ارزیابی جنین |

بخش ۶ عوارض زودرس بارداری ۵۰۱

| | |
|----------|-------------------------------------|
| ۵۰۲..... | فصل ۱۸: سقط |
| ۵۳۹..... | فصل ۱۹: بارداری نابجا |
| ۵۶۵..... | فصل ۲۰: بیماری تروفوبلاستیک بارداری |

نمایه ۵۸۱

فهرست جلد دوم

بخش ۷ زایمان ۱۵

- فصل ۲۱: فیزیولوژی وضع حمل ۱۶
- فصل ۲۲: زایمان طبیعی ۴۸
- فصل ۲۳: زایمان غیر طبیعی ۷۸
- فصل ۲۴: ارزیابی حین زایمان ۱۰۲
- فصل ۲۵: بی‌دردی و بیهوشی زایمانی ۱۴۳
- فصل ۲۶: القا و تقویت زایمان ۱۷۱

بخش ۸ وضع حمل ۱۹۱

- فصل ۲۷: زایمان واژینال ۱۹۲
- فصل ۲۸: وضع حمل بریچ ۲۲۴
- فصل ۲۹: وضع حمل واژینال به کمک جراحی ۲۴۵
- فصل ۳۰: زایمان سزارین و هیستریکتومی حوالی زایمانی ۲۶۵
- فصل ۳۱: زایمان سزارین قبلی ۲۹۹

بخش ۹ زایمان ۳۱۷

- فصل ۳۲: نوزاد ۳۱۷
- فصل ۳۳: بیماری‌ها و آسیب‌های نوزاد سرموعد (ترم) ۳۳۷
- فصل ۳۴: نوزاد پره‌ترم ۳۶۲
- فصل ۳۵: مرده‌زایی ۳۷۴

بخش ۱۰ دوره نفاس ۳۸۷

- فصل ۳۶: دوره نفاس ۳۸۸
- فصل ۳۷: عوارض نفاسی ۴۱۰
- فصل ۳۸: روش‌های جلوگیری از بارداری ۴۲۹
- فصل ۳۹: عقیم‌سازی ۴۶۳

بخش ۱۱ عوارض بارداری ۴۷۲

- فصل ۴۰: اختلالات همراه با فشارخون بالا ۴۷۳
- فصل ۴۱: خونریزی مایمی ۵۴۱
- فصل ۴۲: زایمان پره‌ترم ۶۱۴
- فصل ۴۳: بارداری پست ترم ۶۶۲
- فصل ۴۴: اختلالات رشد جنین ۶۷۴
- فصل ۴۵: بارداری چندقلویی ۷۰۳

نمایه ۷۵۵

فهرست جلد سوم

بخش ۱۲ عوارض طبی و جراحی ۱۵

| | |
|--|-----|
| فصل ۴۶: ملاحظات عمومی و ارزیابی مادر | ۱۶ |
| فصل ۴۷: مراقبت‌های ویژه و تروما | ۳۸ |
| فصل ۴۸: چاقی | ۶۹ |
| فصل ۴۹: اختلالات قلبی - عروقی | ۸۶ |
| فصل ۵۰: هیپرتانسیون مزمن | ۱۲۵ |
| فصل ۵۱: اختلالات ریوی | ۱۴۲ |
| فصل ۵۲: اختلالات ترومبوآمبولیک | ۱۶۸ |
| فصل ۵۳: اختلالات کلیه و مجاری ادرار | ۲۰۰ |
| فصل ۵۴: اختلالات دستگاه گوارش | ۲۰۰ |
| فصل ۵۵: اختلالات دستگاه تنفسی و عروق | ۲۰۰ |
| فصل ۵۶: اختلالات هماتولوژیک | ۲۷۷ |
| فصل ۵۷: دیابت قندی | ۳۱۲ |
| فصل ۵۸: اختلالات اندوکراین | ۳۴۴ |
| فصل ۵۹: بیماری‌های بافت همبند | ۳۷۶ |
| فصل ۶۰: اختلالات نورولوژیک | ۴۰۳ |
| فصل ۶۱: اختلالات روان پزشکی | ۴۲۸ |
| فصل ۶۲: اختلالات پوستی | ۴۴۴ |
| فصل ۶۳: بیماری‌های نئوپلاستیک | ۴۵۳ |
| فصل ۶۴: بیماری‌های عفونی | ۴۸۱ |
| فصل ۶۵: بیماری‌های آمیزشی | ۵۱۸ |

ضمیمه ۵۴۸

نمایه ۵۶۶



@khu_medical

قدردانی

در هنگام نگارش این کتاب مرجع، ما شانس همکاری و حمایت اساتید برجسته بی شماری را از بخش مامایی و زنان و خارج از این بخش داشتیم. برای شروع، اقرار می‌کنیم که بدون حمایت‌های دکتر باری شوارتز (نائب رئیس) که تأییدات مالی و دانشگاهی آن را انجام داده است، اجرای این مهم عملی نمی‌شد.

در ویراست بیست و پنجم، غیبت سه همکار که ما را در ویراست‌های پیشین «بارداری و زایمان ویلیامز» یاری داده بودند، همکاران از دانشگاه تگزاس (مرکز پزشکی southwestern شامل دکتر جرج وندل - J و همکاران از ویراست ۲۳ و ۲۲ که در حال حاضر نقش مهمی در اداره بود زنان و مامایی آمریکا دارند. بسیار مشهود است. دکتر ژان شفیلد با تخصص مامایی و عفونت‌های پری‌ناتال، دالاس را ترک کرد و اکنون مدیر بخش طب مادر - جنین در بیمارستان جان هاپکینز است. دکتر جان هاوت از دانشگاه آلاباما ر در بیرمنگام، که از ویراستاران این کتاب در ویراست ۲۱ تا ۲۳ بوده و نقش مهمی در فصول هیپرتانسیون مزمن، زایمان پره‌ترم و القاء زایمان داشته که در این ویرایش به روزرسانی شده‌اند.

به علاوه، ما از بازگشت دو ویراستار سابق خود خرسندیم که همچنان سبب افزایش غنای چشمگیر درسنامه حاضر شده‌اند. دکتر مالا ماهندرو نیز از دانشمندان برجسته علوم پایه است که همچنان نقش بی نظیری در ارائه نسخه‌های ترجمه شده‌ای از جنبه‌های مربوط به علوم پایه در تولیدمثل انسان را برعهده دارد. دکتر دایان تویکلر، رادیولوژیست ماهر، با دانش و تجربیات شگرف خود در زمینه پیشرفت‌های بالینی و تکنولوژیک مرتبط با تصویربرداری از جنین و مادر به غنای مطالب مرتبط در این کتاب کمک شایانی کرده‌اند. دکتر بیت هاوکینز، به عنوان ویراستار در این ویراست نقش داشته و نیز نقاط قوت فزاینده‌ای را در عرصه‌های طب مادر - جنین بالینی و دانشگاهی فراهم آورده‌اند. آنالیز دقیق ایشان از اطلاعات بر پایه شواهد در بخش‌های فیزیولوژی مادر - بیماری‌های رشد جنین - چاقی - بیماری کبد و القای کلیه چشم‌انداز جدی‌ای در این مباحث ایجاد کرده است.

برای پرکردن جای خالی این همکاران مصممی که از ما جدا شده‌اند، ویراستاران جدید - همگی از مرکز پزشکی جنوب غرب دانشگاه تگزاس - را به جمع خود اضافه کرده‌ایم که هر یک از آنان، در عرصه‌های مهمی از طب مادر - جنین و مامایی معاصر دارای تخصص هستند. دکتر س. ادوارد ولز تجارب بالینی و مهارت‌های فوق‌العاده‌اش را در زمینه سزارین قبلی و سونوگرافی مامایی به این اثر افزوده است. دکتر آپریل بایلی در همکاری مشترکشان در بخش رادیولوژی و مامایی و زنان، دانش زیادش در زمینه تصویربرداری جنین و مادر با سونوگرافی، رادیوگرافی، CT و MR را با ما به اشتراک گذاشت، دکتر دیوید نلسون دانش بالینی خود در خصوص زایمان زودرس، مرده‌زایی، درمان خونریزی‌های مامایی، اختلالات روحی - روانی در بارداری و بارداری دوقلویی را در اختیار ما قرار داده است. از بخش بیهوشی، دکتر ویکه تائوینش دانشگاهی و تسلط بالینی خود در بیهوشی مامایی، دکتر اریکا اگرنت با بخشندگی و مهارت بحث در مورد موضوع، دکتر میراویکوف از بخش اطفال در نگارش فصول نوزاد ترم و زودرس نقش داشته‌اند. تجربه ایشان در مراقبت از نوزاد طبیعی و درمان نوزادان آسیب پذیرتر محتویات مبتنی بر شواهد این فصول را بسیار غنی کرده است. در کل، توانایی هر یک از همکاران برای ایجاد مجموع تلاش‌های دانشگاهی ما اضافه شده است.

در جمع‌آوری چنین مجموعه دانشگاهی، تخصص بسیاری از همکاران برای اضافه کردن اطلاعات زنده و معاصر لازم بود در حقیقت این یک شانس برای ما بود که به مجموعه‌ای از همکاران از اینجا و از مراکز پزشکی دانشگاهی دیگر مرتبط شویم. از دپارتمان مامایی و زایمان ما، دکتر مارلن کورتون آناتومیست مشهور لگن شاهکار گرافیکی خود برای فصل آناتومی را خلق کرد. دکتر الیزا موسکو تعدادی از تصاویر سونوگرافی در اوایل بارداری و ناهنجاری‌های رحمی را در کتاب قرار داد. دکتر کلودیا ورنر و ویلیام گریفیت بینش ارزشمند درمانی خود در خصوص دیس پلازی سرویکس را به اشتراک گذاشتند. دکتر امیلی آدهیکاری در فصول عفونت‌های مادری و پری‌ناتال منابع ارزشمندی را در کتاب قرار داد. در نهایت، تصاویر بالینی با همکاری بسیاری از دانشجویان فوق تخصصی و اعضای دانشگاهی که شامل دکتر پاتریسیا سانتیاگو - مونوز، ژولی - لو، این دوریا، ژمی مورگان، ژودث، دیوید راجرز، کیمبرلی اسپونتر و امیلی آدهیکاری هستند، در کتاب قرار گرفت. از بخش رادیولوژی، دکتر مایکل لندی، جفری پروت و داگلاس سیمز تصاویر CT و MR را در اختیار ما گذاشتند. از بخش پاتولوژی، دکتر کلی کاریک فتومیکروگراف‌های عالی خود را هدیه کردند. دکتر کاتلین ویلسون، مدیر آزمایشگاه آنالیز ریزآرایه سیتوژنومیک در به روزرسانی نامگذاری سیتوژنومیک همکاری داشتند.

ما مدیون همکاران ملی و بین‌المللی خود هستیم. متخصصان پاتولوژی جفتی که تجربه و تصاویر خود را با ما به اشتراک گذاشتند. این همکاران دکتر کورت بنیرشکه، اونا ماری فایه - پترسون، ماندولین زیادیه، مایکل کونر، برایان لونسون، جایا جورج و اریکا فونگ

هستند. مطالب اختلالات هیپرتانسیو توسط دکتر جان هوث، دکتر مارشال لیندهایمر و دکتر رزدا زیمان ارائه شده است. در بخش زایمان وایرنال دکتر ادوارد یومانس و تصاویر وابسته به آن توسط دکتر کوین دودی، تیمودی کرومبل هولم، مایکل زارتسکی، توگاس تولاندی، ادوارد لامر، چارلز رید، فردریک آندر، آوریل بلیخ، لورا گریب و روکسان هولت جمع آوری شده‌اند.

علاوه بر این شرکت‌کنندگان، ما به همکاران خود در بخش طب مادری - جنینی بسیار مدیون هستیم. این اساتید علاوه بر تهیه متن تخصصی، وظایف بالینی خود در حین نگارش و ویرایش این مجموعه (که انصافاً زمانبر است) را نیز برعهده داشتند. این همکاران دکتر اسکات رابرت، دکتر اسکار آندوجو، دکتر واتسا راجرز، چارلز براون، ژولی لو، روبین هورساژر، پاتریسیا سانتیاگو - مونوز، شیوانی پاتل، الن دوریا، ژمی مورگان، موریس برایان، شنادیلون، دنیس هولکومب، روبرت استوارت، استفان شیور، اشلی زینیک و مارک پیتر بودند. به علاوه ما تشکر صمیمانه خود را نسبت به مدیر هماهنگی اقامت همکارانمان در محیطی مناسب و علمی، دکتر ونسا روگروز و دستیار ایشان دکتر استفان چانگ ابراز می‌کنیم. هم چنین از دکتر چارلز براون مدیر بخش فوق تخصص طب مادری - جنینی، به دلیل همکاری صمیمانه در مربیگری ماهرانه تیم طب مادری - جنینی، تشکر می‌کنیم.

تأکید می‌کنیم که تولید این کتاب بدون کمک دانشجویان فوق تخصصی طب مادر - جنین و رزیدنت‌های زنان و زایمان امکانپذیر نبود. کنجکاوای سیری‌ناپذیر این افراد ما را برای پیدا کردن روش‌های جدید و مؤثر برای انتقال حقایق قدیمی و یافته‌های جدید تشویق می‌کند. سؤالات منطقی و حیاتی آنها ما را به نقطه ضعف‌هایمان در متن مطلع می‌سازد و بنابراین همیشه به بهبود کار ما کمک می‌کند. بعلاوه، ما صمیمانه از هوشیاری آنها در گرفتن تصاویر موارد بالینی خاص چه در نمونه‌های پاتولوژی مامایی و چه در یافته‌های بالینی طبیعی متشکریم. به عنوان مثال، در این ویراست از تصاویر گرفته شده توسط دکتر دوین ماسیاس، مورین فلاورز، پول اسلوکوم، جوناتان ویلمز، کارا الرز، یندهی شاه، آیل مورو، آنجلا واکر و الیزابت موزیر استفاده کرده‌ایم.

این ویراست با مثال‌هایی از یافته‌های سونوگرافی غنی شده است و از همکاری شماری از پزشکان متخصص و سونوگرافی در بیمارستان پارکلند استفاده کرده‌ایم.

در جمع آوری نهایی این کتاب، همکاری و نقش خاتم ایندو جاوارد، آقای ماهرندر سینگ، آقای سورندرا موهان، آقای آنیل وارتاس، آقای براج بوشان، آقای آشیش کومار، خانم کریستین لندن بسیار قابل تقدیر است. از ویراستار ویرایش‌های مختلف این کتاب خانم کریستین در جمع آوری فصل‌های دارای تغییرات این کتاب تشکر و قدردانی می‌کنیم.

با تشکر از آموزش مک گراو هیل، ویراست بیست و پنجم محتوی بیش از ۲۰۰ تصویر رنگی است که بیشتر آنها توسط تصویرگران پزشکی ماهر خلق شده‌اند. تیمی خستگی‌ناپذیر از نویسندگان و هنرمندان تغییرات متعددی را در این ویراست ایجاد کرده‌اند.

تولید نسخه ۵۰۰۰ صفحه‌ای بدون تیم پشتیبانی که تلاش‌های توأم را انجام دهند، ممکن نیست. بدون تجربه و تخصص ما قادر به انجام چنین کار بزرگی نبودیم. بار دیگر ما تشکر و قدردانی خود را نسبت به متخصص آموزش مک گراو هیل ابراز می‌کنیم. از آقای اندرو مویر به خاطر ذکاوت و اخلاقی کاری بی‌نظیرشان در ویرایش این کتاب تشکر می‌کنیم. از دستیار ایشان، خانم جسیکا گونزالس و آقای ریچارد روزیکا و در آخر از آقای آرمن اوسپیان نهایت تشکر و قدردانی خود را به دلیل همکاری‌شان در طراحی این نکات ابراز می‌کنیم.

در نهایت، اقرار می‌کنیم که در مقابل خانمی که خود و کودک متولد نشده‌اش را برای مراقبت‌های مامایی به ما می‌سپارد، مسئولیت داریم. تجارب بالینی و بسیاری از تصاویر گرافیکی که در این متن آمده بدون همکاری افراد مختلف برای پیشرفت دانش مامایی غیرممکن است. تشکر قلبی و صمیمانه خود را از خانواده و دوستان خود نیز اعلام می‌داریم. بدون صبوری، بخشندگی، عشق و تشویق آنها این کار غیرممکن بود.

| | |
|-------------------|------------------|
| باربارا ال. هافمن | ف. گری کانینگهام |
| برایان م. کیسی | کنث ج. لوونو |
| کترین ی. اسپونگ | اسیتون ل. بلوم |
| | جودی س. داش |

مقدمه مترجم

کتاب ویلیامز سالبان متممادی است که چراغ راهنمایی برای دانشجویان، کارورزان و دستیاران گروه زنان و مامایی بوده است. اولین چاپ این کتاب در سال ۱۹۰۳ بود که با استقبال زیادی روبرو شد و بعد از آن چندین دوره تجدید چاپ شده است. کتاب حاضر بیست و پنجمین ویرایش ویلیامز می باشد که اطلاعات مامایی و زنان را به روز کرده است. ترجمه این کتاب با کمال دقت و حفظ امانت انجام شده است و تلاش مترجمین بر این بوده است که سلیس و روان باشد تا همکاران و دانشجویان عزیز سریعتر و راحت تر مطالعه نمایند. امید است که ترجمه این کتاب باعث ارتقای علمی دانشجویان و دستیاران باشد و کمکی هر چند کوچک در جهت حفظ ارتقاء سطح سلامت بانوان ایران زمین باشد. به طور حتم ترجمه این کتاب هر چند که با دقت فراوان انجام شده است، خالی از ایراد و اشتباه نخواهد بود. لذا از خوانندگان و سروران گرامی خواهشمند است جهت رفع اشکالات و ارتقای ترجمه در چاپ های بعدی ما را یاری فرمایند.

دکتر مهرناز ولدان

دانشیار گروه زنان و مامایی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



@khu_medical

مقدمه مؤلف

بیست و پنجمین ویرایش کتاب مامایی ویلیامز را با تشکر از کسانی که اولین ویرایشی آن را با بینش و تخصص به رشته تحریر درآوردند، جشن می‌گیریم. در ابتدای هر فصل به دلیل احترام به اولین نویسنده این کتاب J. Whitridge Williams از ویرایش اول این کتاب مطلبی که تکمیل‌کننده موضوع است آورده‌ایم. در این روند متوجه پیشرفت‌های بزرگ علم مامایی مدرن از سال ۱۹۰۳ تا به کنون شده‌ایم. بعضی از مباحث کلاسیک هنوز باقی است. زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی و عفونت‌ها از این مثال‌هاست. گفته می‌شود بسیاری از پیشرفت‌ها از تحقیقات دقیق مبتنی بر شواهد ناشی شده‌اند و ما از قدرت این ایده آکادمیک برای تقویت تخصص در دهه‌های آینده حمایت می‌کنیم.

در ویرایش بیست و پنجم، اصول مامایی مثل آناتومی و فیزیولوژی مادر، مراقبت پره‌ناتال و قبل از بارداری، زایمان، وضع حمل و نفاس را شرح می‌دهیم. همچنین به بحث در مورد جزئیات عوارض مامایی مثل زایمان پره‌ترم، خونریزی، افزایش فشارخون و بسیاری دیگر می‌پردازیم. برای تأکید بر حرف «م» در طب مادری - جنینی، بسیاری از اختلالات جراحی و پزشکی که بارداری را دچار عارضه می‌کند مجدداً مورد بحث قرار می‌گیرند و بیمار دوم ما (جنین) مورد توجه خاص است و یک بخش کامل به تشخیص و درمان اختلالات جنینی اختصاص یافته است. به تمامی دلایل بالا، ما یکبار دیگر بر پشتیبانی بر پایه علم - موضوعات بالینی با تأکید ویژه بر اصول بیوشیمیایی و فیزیولوژیک تأکید می‌کنیم. همانطور که از ویژگی‌های ویرایش‌های قبلی این کتاب بود، مطالب با توضیحات شیوه‌های مبتنی بر شواهد موافق بودند. مطالعات کارشناسانه بالینی به این مباحث عمق بخشیده‌اند و برای پزشکان پر مشغله که شدیداً گرفتار هستند نوشته شده‌اند.

برای رسیدن به این اهداف، متن با بیش از ۳۰۰۰ مقاله جدید تا سال ۲۰۱۷ به روزرسانی شد. بیش از تقریباً ۹۰۰ تصویر، نمودار، سونوگرام و MRI، عکس، فتومیکروگراف و نمودار - داده جدید که تقریباً همگی دارای رنگ‌آمیزی زنده‌ای هستند به کتاب اضافه شده است. تصویرگران پزشکی ما بخش عمده‌ای از تصاویر هنری اصلی را - ارائه کرده‌اند.

همچنین مثل گذشته، دستورالعمل‌های سازمان‌های حرفه‌ای و دانشگاهی مثل کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا، انجمن طب مادر - جنین، مؤسسه ملی سلامت و مؤسسه ملی سلامت کودکان و تکامل انسانی، مراکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها و سایر منابع قانونی را به صورت همزمان ترکیب کرده‌ایم. بسیاری از این داده‌ها در قریب به ۱۰۰ جدول جدید ارائه شده‌اند که مطالعه و استفاده از آنها بر سهولت امکان‌پذیر باشد. به علاوه، بسیاری از الگوریتم‌های درمانی و تشخیص برای راهنمایی سریع پزشکان موجود هستند. گرچه ما تلاش می‌کنیم تا از منابع متعدد استفاده کرده و گزینه‌های متعدد مبتنی بر شواهد را برای چنین برنامه‌های درمانی ارائه کنیم، تجارب بالینی خود را نیز از بخش بزرگ مامایی بیمارستان پارکلند در کتاب ذکر کرده‌ایم. معتقد هستیم که این موارد مثال‌های تخصصی از مامایی مبتنی بر شواهد است ولی اعتراف می‌کنیم که نمی‌توانند تنها روش درمانی را تشکیل دهند.

| | |
|-------------------|------------------|
| باربارا ال. هافمن | ف. گری کانینگهام |
| برایان م. کیسی | کنث ج. لوونو |
| کترین ی. اسپونگ | اسیتون ل. بلوم |
| | جودی س. داش |



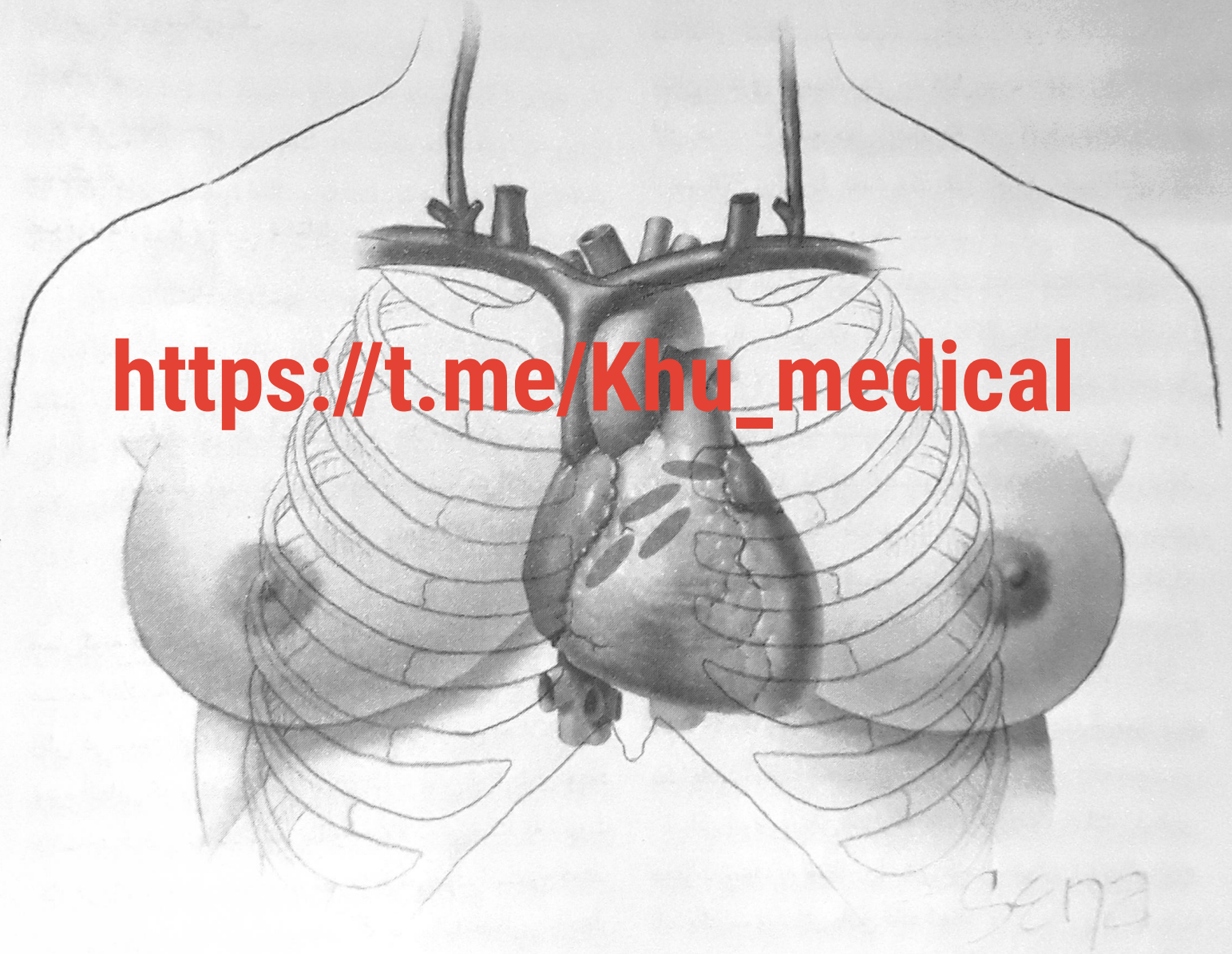
@khu_medical

بحث ۱۲
عوارض طبی و جراحی



@khu_medical

https://t.me/Khu_medical



فصل ۴۶

ملاحظات عمومی و ارزیابی مادر



داروها و جراحی‌ها

جراحی لاپاروسکوپی

رادیوگرافی

پرتوتابی تشخیصی

سونوگرافی

تصویربرداری با تشدید مغناطیسی

غیرمأمایی شامل بیماری‌های کلیوی، ریوی و عفونی بودند. در مطالعه‌ای دیگر توسط نمونه‌گیری بستری فرامی‌بختی ۲۰۰۲، میزان بستری در بیمارستان به دلیل صدمه دیدن ۴/۱ زن به ازای هر ۱۰۰۰ وضع حمل بود (Kuo, ۲۰۰۷). قریب به یک مورد از هر ۶۳۵ زن باردار تحت یک عمل جراحی غیرمأمایی قرار می‌گیرند (Corneille, ۲۰۱۰؛ Kizer, ۲۰۱۱).

ماماها بایستی راجع به طیف گسترده اختلالات پزشکی شایع در زنان سنین باروری، اطلاعات کافی داشته باشند. بسیاری از این اختلالات در محدوده قلمرو ماماها قرار دارند. در هر حال برخی از آنها نیاز به مشاوره دارند، و همچنان سایر آنها نیاز به یک تیم متشکل از چند تخصص مختلف دارند. در مورد آخر اعضای تیم می‌توانند شامل متخصصین طب مادر و جنین، متخصصین داخلی و فوق تخصص‌های پزشکی، جراحان، متخصصین بیهوشی، و تعداد رشته‌های دیگر باشند (Levine, ۲۰۱۶). کالج زنان و مأمایی آمریکا و انجمن طب مادر - جنین (۲۰۱۷ب-۲۰۱۴)، جنبه‌های مراقبت مادری و سطوح مورد نیاز پیشنهادی مراقبت تخصصی را مورد بازنگری قرار داده است.

این امری بدیهی است که نباید زنی را به علت بارداری مجازات نمود. به منظور اطمینان حاصل نمودن از این موضوع باید یک سری سؤال پاسخ داده شوند:

- در صورتی که زن باردار نبود راهکار درمانی پیشنهادی چه می‌بود؟
- در صورتیکه درمان پیشنهادی به علت باردار بودن متفاوت است آیا می‌توان آن را توجیه کرد؟
- چه خطرات و مزایایی برای مادر و جنین وی مطرح هستند و

به عنوان یک قانون در نظر داشته باشید که هر بیماری‌ای که آسیب قابل ملاحظه‌ای به موجود زنده می‌زند، در زن باردار خطرناکتر است.

J. Whitridge Williams (1903)

همان‌گونه که در سال ۱۹۰۳ توسط ویلیامز ذکر شد، زنان باردار مستعد ابتلا به کلیه اختلالات طبی و جراحی هستند که برای زنان در سنین باروری مطرح هستند. برخی از این اختلالات، به ویژه آنهایی که روندی مزمن دارند، اغلب پیش از بارداری وجود داشته‌اند. لیکن آنها نیز مانند سایر اختلالات می‌توانند به صورت حاد در یک بارداری که از سایر نظرها طبیعی بوده است رخ دهند. بررسی کمی اختلالات غیرمأمایی که می‌توانند بارداری را دچار عارضه کنند به طور دقیق امری دشوار است لیکن می‌توان تا حدودی آنها را تخمین زد. به عنوان مثال در یک جمعیت تحت درمان - مراقبت میزان کلی بستری در دوران پیش از تولد ۱۰/۱ مورد به ازای هر ۱۰۰ وضع حمل بود (Gazmararian, ۲۰۰۲). از این میان قریب به یک‌سوم موارد به دلیل موقعیت‌های

اگر تکنیک‌های جراحی و بیهوشی، بی‌عیب و نقص باشند نیز خطر مرگومیر و عوارض مادری و پری‌ناتال به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابند. در مقابل عوارض ناشی از عمل نیز ممکن است اثرات نامطلوبی بر پیامدها داشته باشند. به عنوان مثال، زنی که آپاندیس ملتهب وی بدون عارضه خارج گردیده است، ممکن است در جریان لوله‌گذاری یا خارج‌سازی لوله تراشه دچار آسپیراسیون محتویات اسیدی معده شود. همچنین در مقایسه با زنان غیرباردار، زنان بارداری که تحت اعمال جراحی مشابه قرار می‌گیرند به نظر نمی‌رسد دچار عارضه‌های بیشتری گردند (Silvestri, ۲۰۱۱). در مطالعه‌ای که توسط کالج جراحان آمریکا با عنوان برنامه ملی بهبود کیفیت جراحی انجام شد، پیامدها در زنان باردار با گروه شاهد غیر باردار مقایسه شد (Moore, ۲۰۱۵). در این دو گروه کوهورت که هر کدام شامل ۲۵۳۹ مورد بود، پیامدهای مشابهی گزارش شد. در مطالعه کوچکتري، در زنانی که بعد از ۲۳ هفته بارداری تحت جراحی غیر مامایی قرار گرفته بودند، میزان زایمان زودرس بیشتر بود (Baldwin, ۲۰۱۵).

گسترده‌ترین داده‌هایی که در زمینه خطرات جراحی و بیهوشی در دوران بارداری وجود دارند، از دفتر ثبت مولید سوئد استخراج شده‌اند و توسط Källén و Mazzé (۱۹۸۹) گزارش شده‌اند. در این مطالعه، اثر ۵۴۰۵ عمل جراحی غیرمأمایی که مابین سال‌های ۱۹۷۳ تا ۱۹۸۱ بر روی ۷۲۰,۰۰۰ زن باردار صورت گرفته بودند، آنالیز شد. در قریب به نیمی از اعمال جراحی از بیهوشی عمومی استفاده شد که بیشتر شامل اکسیدنیتریک همراه با یک داروی استنشاقی دیگر یا یک داروی داخل وریدی بود. این اعمال جراحی در ۴۱ درصد زنان در سه ماهه اول، ۳۵ درصد در سه ماهه دوم، و ۲۴ درصد در سه ماهه سوم انجام گرفتند. به طور کلی ۲۵ درصد جراحی‌ها جراحی شکم بود و ۲۰ درصد موارد را جراحی ژنیکولوژیک یا اورولوژیک تشکیل می‌داد. لاپاروسکوپی شایع‌ترین جراحی انجام شده بود و آپاندکتومی شایع‌ترین جراحی در سه ماهه دوم بود.

■ پیامدهای پری‌ناتال

عوارض پری‌ناتال وسیعی که متعاقب جراحی‌های غیرمأمایی مشاهده می‌گردند، بیشتر به خود بیماری نسبت داده می‌شوند تا

آیا این دو موجود در مقابل یکدیگر قرار دارند؟

- آیا می‌توان یک برنامه درمانی فردی‌سازی شده طراحی کرد که مابین مزایا و خطرات تغییرات ایجاد شده توسط آن تعدیل برقرار باشد؟
- چنین رویکردی باید امکان فردی‌سازی کردن مراقبت‌ها را برای زنان در اغلب اختلالات طبی و جراحی که بارداری را عارضه‌دار می‌سازند، فراهم نماید.

فیزیولوژی مادر و تغییر مقادیر آزمایشگاهی

بارداری باعث القای تغییراتی فیزیولوژیک در کل دستگاه‌های بدن می‌گردد. نتایج بسیاری از تست‌های آزمایشگاهی نیز ممکن است تغییر کند؛ برخی از این تغییرات، در زنان غیرباردار، غیرطبیعی تلقی می‌شوند. به عکس، گاه، نتایج تست‌ها ممکن است طبیعی باشد، حال آن که در فرد باردار غیرطبیعی لحاظ می‌شوند. برخی از این تغییرات، ممکن است باعث تشدید یا ایجاد ابهام در ارزیابی اختلالات موجود شوند. طیف وسیع اثرات بارداری بر روی فیزیولوژی طبیعی فرد و نیز مقادیر آزمایشگاهی، به طور مفصل در فصول پیش رو و در بخش ضمیمه مورد بحث قرار گرفته است.

داروها و جراحی‌ها

■ پیامدهای بارداری

خوشبختانه بیشتر داروهای مورد استفاده در درمان شایع‌ترین بیماری‌هایی که بارداری را دچار عارضه می‌کنند، نسبتاً بی‌خطر هستند. با این حال، در این زمینه استثنائات شایان توجهی وجود دارند که به طور مفصل در فصل ۱۲ مورد بحث قرار گرفتند.

از نظر جراحی، در اکثر زنانی که تحت اعمال جراحی بدون عارضه قرار می‌گیرند، خطر پیامدهای نامطلوب بارداری چندان افزایش نمی‌یابد. با این حال، در صورتی که جراحی با عارضه همراه باشد، احتمالاً این خطر افزایش می‌یابد. به عنوان مثال در آپاندیسیت پرفوره همراه با پريتونیت مدفوعی (feculent)، حتی

جراحی لاپاروسکوپی

لاپاروسکوپی به شایع‌ترین عمل جراحی در سه ماهه اول بدل شده است که به منظور تشخیص و درمان اختلالات جراحی متعددی به کار می‌رود. در سال ۲۰۱۷ راهکارهای کمیته جامعه جراحان گوارش و اندوسکوپی (SAGES) توصیه‌های خود را در خصوص کاربرد لاپاروسکوپی در زنان باردار به روز نمود. برخی از این راهکارها در جدول ۲-۴۶ فهرست شده‌اند.

اطلاعات در خصوص انتخاب رویکرد جراحی در زنان باردار از مرکز داده‌های کالج جراحان آمریکا استخراج می‌شود (Silvestri, ۲۰۱۱). طی یک دوره پنج ساله که در سال ۲۰۰۹ پایان یافت قریب به ۱۳۰۰ زن باردار که تحت آپاندکتومی یا کوله سیستکتومی قرار گرفته بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. آپاندکتومی باز در ۳۶ درصد از ۸۵۷ زن باردار مورد استفاده قرار گرفت اما در مقایسه با گروه غیرباردار تنها در ۱۷ درصد موارد به کار رفت. از میان کسانی که تحت کوله سیستکتومی قرار گرفتند جراحی باز در ۱۰ درصد از ۴۳۶ زن باردار و ۵ درصد زنان غیرباردار به کار رفته بود. کارآزمایی تصادفی جهت مقایسه جراحی لاپاروسکوپی با جراحی باز وجود ندارد، با این حال در اغلب بررسی‌ها پیامدها به یک اندازه قانع‌کننده بوده‌اند (Bunyavejchevin, ۲۰۱۳؛ Cox, ۲۰۱۵؛ Fatum, ۲۰۰۱). شایع‌ترین اعمال جراحی انجام شده عبارت بودند از کوله سیستکتومی، جراحی آندکس، و آپاندکتومی. جراحی توده‌های آدنکسی به روش لاپاروسکوپی در بارداری ارجح است و بی‌خطر بودن نسبی آن توسط محققان متعددی به اثبات رسیده است (Daykan, ۲۰۱۶؛ Hoover, ۲۰۱۱؛ Webb, ۲۰۱۵). در ابتدا سن بارداری ۲۶ تا ۲۸ هفته بالاترین حد سن بارداری توصیه شده بود، لیکن با به دست آمدن تجربیات جدید در حال حاضر بسیاری از جراحی‌های لاپاروسکوپی در سه ماهه سوم انجام می‌گیرند (Kizer, ۲۰۱۱). در گزارشی از ۵۹ زن باردار که تحت کوله سیستکتومی یا آپاندکتومی لاپاروسکوپی قرار گرفتند، یک سوم موارد سن بارداری بالای ۲۶ هفته داشتند

جدول ۱-۴۶. پیامدهای تولد در ۵۴۰۵ زن بارداری که تحت اعمال جراحی غیرمابایی قرار گرفته بودند.

| پیامد | میزان بروز | مقدار ^a p |
|----------------------------------|--------------|----------------------|
| ناهنجاری‌های عمده | ۱/۹ درصد | NS |
| مردم‌زایی | ۷ در هزار | NS |
| مرگ نوزاد تا روز هفتم پس از تولد | ۱۰/۵ در هزار | < ۰/۰۵ |
| زایمان پره‌ترم (< ۳۷wk) | ۷/۵ درصد | < ۰/۰۵ |
| وزن هنگام تولد کمتر از ۱۵۰۰g | ۱/۲ درصد | < ۰/۰۵ |
| وزن هنگام تولد کمتر از ۲۵۰۰g | ۶/۶ درصد | < ۰/۰۵ |

a: در مقایسه با ۷۲۰۰۰۰ زن بارداری که تحت عمل جراحی قرار نگرفته بودند.

NS: غیرقابل توجه

به آثار نامطلوب جراحی و بیهوشی. دوباره دفتر ثبت تولدهای کشور سوئد داده‌های ارزشمندی را فراهم آورد که در جدول ۱-۴۶ ملاحظه می‌کنید. میزان بروز نوزادان دچار مالفورماسیون مادرزادی یا مردم‌زایی، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. با این حال در زنانی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، میزان بروز وزن پایین هنگام تولد، زایمان پره‌ترم و مرگ نوزادی به طور چشمگیری بالاتر بود. افزایش نرخ مرگ‌ومیر نوزادی تا حد زیادی ناشی از زایمان پیش از موعد بود. در دو مطالعه دیگر، میزان زایمان پیش از موعد در زمانی که تحت جراحی غیر مابایی قرار گرفتند نیز بالاتر بود (Baldwin, ۲۰۱۵؛ Hong, ۲۰۰۶).

به نظر نمی‌رسد که میزان ناهنجاری‌های جنینی در اثر جراحی مادر در ابتدای بارداری افزایش یابد. Mazze و Källén (۱۹۹۰) به دقت ۵۷۲ عمل جراحی که در هفته‌های ۴ تا ۵ انجام گرفته بودند را مورد بررسی قرار داده و دریافتند که هیچ ارتباط معنی‌داری بین انجام اعمال جراحی و نقایص لوله عصبی وجود ندارد. Czeizel و همکاران وی (۱۹۹۸) با بررسی پایگاه داده‌های مجارستان، هیچ مدرکی را دال بر ترانوتون بودن داروهای بیهوشی پیدا نکردند.

جدول ۲-۴۶. برخی راهکارها برای انجام جراحی لاپاروسکوپیک در بارداری

اندیکاسیون‌ها (همانند موارد اندیکاسیون در زنان غیر باردار)

- برداشتن توده‌های آدنکس
- بررسی فرایندهای حاد شکمی
- آپاندکتومی، کوله‌سیستکتومی، نفرکتومی، آدنالکتومی، اسپلنکتومی

تکنیک

موقعیت: درازکشیده به پهلوئی چپ

محل ورود: تکنیک باز، سوزن Veress یا تروکانوری با دقت؛ ممکن است ارتفاع فندوس انتخاب محل ورود را تغییر دهد.

تروکارها: مشاهده مستقیم به منظور جایگذاری؛ ارتفاع فندوس ممکن است سبب تغییر انتخاب محل ورود شود.

فشار دمیدن CO₂: ۱۵-۱۰ میلی‌متر جیوه

پایش: کاپنوگرافی حین جراحی، ارزیابی FHR پیش از عمل و پس از آن

امبولاسیون ابزارهای فشردن هوا در حوالی عمل جراحی و راه رفتن بیمار در مدت زمان اندکی پس از عمل

CO₂: دی‌اکسید کربن؛ FHR: ضربان قلب جنین

شود، تغییرات قلبی-تنفسی زنان عموماً شدید نخواهند بود. با پایش غیرتهاجمی وضعیت همودینامیک زنان در اواسط دوران بارداری که شاخص قلبی^۱ پس از ۵ دقیقه دمیدن هوا ۲۶ درصد و پس از ۱۵ دقیقه دمیدن هوا ۲۱ درصد کاهش یافت. (Steinbrook, ۲۰۰۱). با این وجود فشار متوسط شریانی، مقاومت عروق سیستمیک، و ضربان قلب دچار تغییر قابل توجهی نشدند.

■ چاقی

معمولاً برای زنان چاق، جراحی لاپاراسکوپیک مطلوب است (Sisodia, ۲۰۱۵). با این حال، بعضی پیامدهای منفی در زنان باردار چاق نسبت به بیماران با وزن طبیعی شایع‌تر است. به عنوان مثال، بالاتر بودن میزان تبدیل به لاپاراتومی، زمان عمل طولانی‌تر، و بستری طولانی‌تر گزارش شده است. همچنین تهویه کافی مشکل‌تر است و برای ایجاد فضای جراحی مناسب، فشار هوایی صفاقی^۲ بیشتری نیاز است. در این افراد تغییر شکل آناتومیک دیواره شکم وجود دارد و نشانه‌ها جابه‌جا شده‌اند. در نهایت، خطر ایجاد فتق در محل‌های درگاه^۳ بیشتر است.

(Rollins, ۲۰۰۴). این اعمال جراحی هیچ‌گونه آثار نامطلوب ماندگاری در پی نداشتند. در حال حاضر گزارش‌هایی وجود دارند مبنی بر انجام اسپلنکتومی، آدنالکتومی، و نفرکتومی به روش لاپاروسکوپیک در دوران بارداری (Asizare, ۲۰۱۴; Dong, ۲۰۱۴; Gernsheimer, ۲۰۰۷; Miller, ۲۰۱۲; Stroup, ۲۰۰۷).

■ آثار همودینامیک

تغییرات همودینامیک ناشی از دمیدن هوا به درون شکم جهت انجام لاپاروسکوپیک، در زنان باردار و غیرباردار مشابه است (جدول ۳-۴۶). Reedy و همکاران وی (۱۹۹۵) بابون‌ها را در مقاطعی که معادل سن بارداری ۲۲ تا ۲۶ هفتگی در انسان بود، مورد مطالعه قرار دارند. آنها دریافتند که در صورت دمیدن هوا با فشار ۱۰ mmHg، هیچ‌گونه تغییر فیزیولوژیک قابل توجهی روی نمی‌دهد؛ با این حال دمیدن با فشار ۲۰ mmHg باعث بروز تغییراتی قابل توجه در سیستم‌های تنفسی و قلبی-عروقی مادر، پس از ۲۰ دقیقه می‌گردد. تغییرات مذکور عبارتند از: افزایش سرعت تنفس، اسیدوز تنفسی، کاهش برون‌ده قلب، افزایش فشار گوه‌ای و افزایش فشار شریان ریوی.

در صورتی که دمیدن هوا با فشار زیر ۱۵ mmHg نگه داشته

1- cardiac index

2- pneumoperitoneal pressure

3- port

جدول ۳-۴۶. اثرات فیزیولوژیک دمیدن CO₂ به درون حفره صفاق

| دستگاه | اثرات ^a | مکانیسم | آثار احتمالی بر روی مادر و جنین |
|------------|---|---|---|
| تنفسی | افزایش pCO ₂ ، کاهش pH | جذب CO ₂ | هیپرکربن و اسیدوز |
| قلبی-عروقی | افزایش ضربان قلب؛ افزایش مقاومت عروق سیستمیک؛ افزایش فشار متوسط شریانی؛ افزایش فشار وریدهای مرکزی؛ افزایش فشار شریان ریوی | هیپرکربن و افزایش فشار داخل شکمی | کاهش خونرسانی رحمی-جفتی و در نتیجه هیپوکسی، اسیدوز و کاهش خونرسانی به جنین ^b |
| جریان خون | کاهش برون‌ده قلب کاهش جریان خون احشایی همراه با کاهش خونرسانی به کبد، کلیه‌ها و اندام‌های گوارشی | کاهش بازگشت وریدی افزایش فشار داخل شکم | مانند بالا |
| | کاهش بازگشت وریدی اندام‌های تحتانی افزایش جریان خون مغز | افزایش فشار داخل شکم هیپرکربن (احتمالاً به علت شانت ناشی از تامپوناد احشایی) | مانند بالا افزایش فشار CSF ^b |

a: اثرات وقتی شدید می‌شوند که فشار دمیدن در بایون‌ها به بیش از ۲۰ میلی‌متر جیوه می‌رسد.

b: داده‌ها به طور عمده حاصل مطالعات حیوانی هستند.

پیامدهای پری‌ناتال

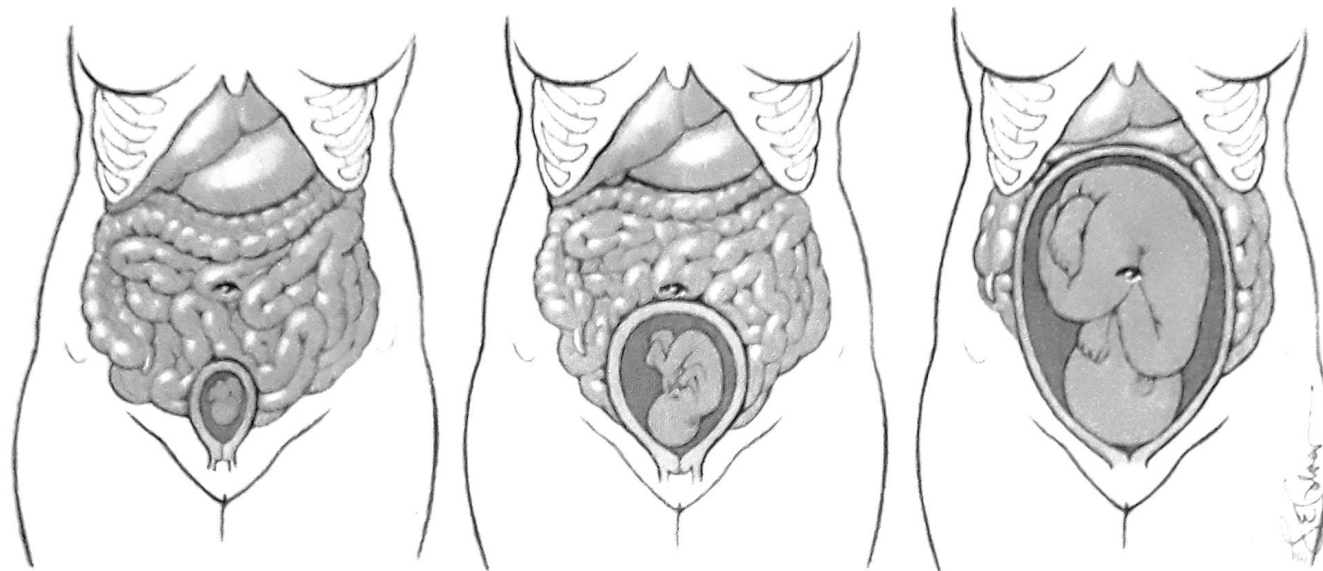
از آن جایی که اثرات لاپاروسکوپی بر روی جنین انسان به طور دقیق شناخته نشده‌اند، مطالعات حیوانی می‌توانند کمک کننده باشند. محققان مختلفی در مطالعات قدیمی با بررسی گوسفندهای ماده دریافتند که اگر به دنبال دمیدن هوا، فشار داخل صفاقی از ۱۵mmHg تجاوز کند، جریان خون رحمی-جفتی کاهش می‌یابد (Barnard, ۱۹۹۵؛ Hunter, ۱۹۹۵). علت این مسأله کاهش فشار خونرسانی و افزایش مقاومت عروق جفت می‌باشد (جدول ۳-۴۶). مطالعه‌ای که توسط Reedy و همکاران (۱۹۹۵) بر روی بایون‌ها صورت گرفت نیز نتایجی مشابه را حاصل نمود.

پیامدهای پری‌ناتال در زنان به مطالعات مشاهده‌ای محدود است. Reedy و همکاران وی (۱۹۹۷) از داده‌های به روز شده دفتر ثبت موالید سوئد استفاده نمودند تا طی یک دوره ۲۰ ساله داده‌های مربوط به بیش از دو میلیون زایمان را مورد تجزیه و تحلیل قرار دهند. در این فاصله، ۲۱۸۱ مورد عمل لاپاروسکوپی

انجام گرفته بود؛ این اعمال عمدتاً در طول سه ماهه نخست انجام شده بودند. پیامدهای پری‌ناتال در زنانی که تحت لاپاروسکوپی قرار گرفته بودند با تمام زنان موجود در دفتر ثبت موالید از جمله آنهایی که جراحی باز داشتند مقایسه شد. یافته‌ها مؤید مطالعات پیشین بودند. خصوصاً خطر وضع حمل پره‌ترم، وزن کم هنگام تولد و محدودیت رشد جنین در هر دو گروهی که تحت جراحی قرار گرفته بودند نسبت به گروه شاهد بالاتر بود. با مقایسه لاپاروسکوپی و لاپاروتومی مشخص شد که پیامدها بین این دو گروه هیچ‌گونه تفاوتی ندارند. از یک مطالعه مشاهده‌ای بر روی ۲۶۲ زن که تحت عمل جراحی توده آدنکس قرار گرفته بودند نیز یافته‌های مشابهی حاصل شد (Koo, ۲۰۱۲).

تکنیک

در ادامه توضیح کلی راجع به تکنیک‌های لاپاراسکوپی در بارداری آورده شده است. برای توضیح بیشتر به فصل ۱۵ ویرایش سوم کتاب *Cunningham and Gilstrap's Operative*



تصویر ۱-۴۶ رحم فرد باردار در هفته‌های ۱۰، ۲۰، و ۳۶ بارداری که نشان‌دهنده تغییر شکل سایر اعضای داخل صفاق است.

سوراخ شدن یا پارگی رحم اجتناب شود (تصویر ۱-۴۶). بسیاری از صاحب‌نظران جهت اجتناب از سوراخ شدن رحم، عروق لگن و آدنکس‌ها، تکنیک‌های ورود باز^۲ را توصیه می‌کنند (Kizer، ۲۰۱۱؛ Koo، ۲۰۱۲). در این روش، شکم در سطح ناف یا بالای آن برش داده شده و جراح با دید مستقیم وارد حفره صفاق می‌شود (تصویر ۲-۴۶). در این مقطع، کانولا به دستگاه‌های دمنده هوا وصل شده و بدین ترتیب یک پنوموپریوتون در حد ۱۲mmHg ایجاد می‌گردد. در ابتدا دمیدن گاز به آهستگی انجام می‌گیرد تا بدین وسیله امکان ارزیابی‌های سریع و از بین بردن هرگونه عارضه ناخواسته ناشی از فشار فراهم آید. در صورت نشت گاز از اطراف کانولا، پوست اطراف کانولا با کلامپ حوله‌ای محکم می‌شود و بدین طریق مشکل رفع می‌گردد. ایمن‌ترین روش جهت وارد ساختن تروکارهای ثانویه، انجام این کار از طریق درگاه (پورت) اولیه و تحت مشاهده مستقیم لاپاروسکوپیک می‌باشد. جراحی از یک درگاه منفرد نیز توصیف شده است (Dursun، ۲۰۱۳).

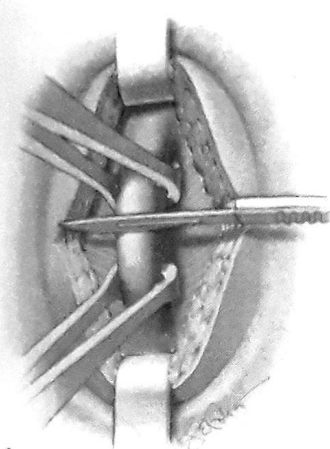
در سنین بالاتر بارداری، ورود مستقیم از طریق درگاه (پورت) موجود در یک چهارم فوقانی و سمت چپ شکم در خط

Obstetrics (Kho، ۲۰۱۶) مراجعه کنید.

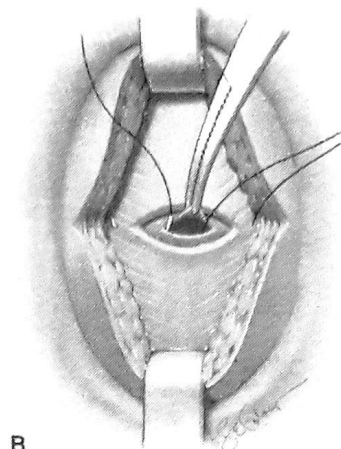
آماده‌سازی بیمار جهت انجام لاپاروسکوپی، اندکی با آنچه که برای انجام لاپاروتومی صورت می‌گیرد، تفاوت دارد. پاک‌سازی روده‌ها و تخلیه روده بزرگ، به دید جراح کمک می‌کند. با کاهش فشار اوروگاستریک یا نازوگاستریک، خطر آسیب‌رسانی یا سوراخ شدن تروکار معده کاهش می‌یابد. با خواباندن بیمار به سمت پهلوی چپ (left-lateral tilt) از تحت فشار قرار گرفتن آنورت و ورید اجوف ممانعت به عمل می‌آید. با قرار دادن اندام‌های تحتانی در رکاب‌های چکمه مانند^۱ امکان دسترسی به واژن جهت انجام ارزیابی‌های سونوگرافیک جنین و جابه‌جایی دستی رحم فراهم می‌آید. کارگذاری واژینال ابزارهایی که به منظور دستکاری رحمی وارد سرویکس یا رحم می‌شوند در دوره بارداری ممنوع است.

در اکثر گزارش‌ها عنوان شده است که فرد پس از لوله‌گذاری تراکتال و پایش دی‌اکسیدکربن انتهای بازدمی (EtCO₂) تحت بییهوشی عمومی قرار گرفته است (Hong، ۲۰۰۶؛ Ribic-Pucelj، ۲۰۰۷). با بهره‌گیری از تهویه کنترل شده، EtCO₂ در محدوده ۳۰ تا ۳۵ میلی‌متر جیوه حفظ می‌شود.

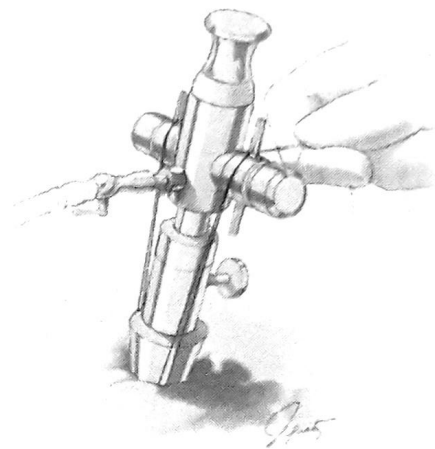
پس از سه ماهه نخست باید در روش استاندارد ورود لاپاروسکوپیک به لگن، تغییراتی اعمال گردد تا بدین وسیله از



A



B



C

تصویر ۲-۴۶ تکنیک ورود باز برای تعبیه ابزار لاپاراسکوپي. A. فاسیا با دو کلامپ آلیس گرفته شده و قبل از برش تیز بالا آورده می‌شود. B. دو بخیه فاسیایی، صفاق و فاسیا را به هم متصل می‌کند. C. این بخیه‌های فاسیایی در اطراف نگهدارنده‌های کانولای Hasson پوشانده می‌شوند تا آن را در جای خود نگه دارند.

عوارض گزارش شده، شایع نیستند (Fatun، ۲۰۰۱؛ Koo، ۲۰۱۲) با بررسی دفتر ثبت Chochrane این نتیجه به دست آمد که جهت ارزیابی مقایسه‌ای منافع و مضرات لاپاروسکوپي در مقابل لاپاروتومی در دوران بارداری، انجام کارآزمایی‌های تصادفی ضرورت دارد (Bunyavejchevin، ۲۰۱۳). در عمل، این امر غیرممکن به نظر می‌رسد؛ رویکرد مورد استفاده را باید براساس قضاوت صحیح و عقل سلیم انتخاب نمود.

تصویربرداری

برخی از روش‌های تصویربرداری که می‌توانند یاریگر تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف در دوران بارداری باشند عبارتند از: سونوگرافی، رادیوگرافی و MRI. از این میان، رادیوگرافی از همه روش‌ها نگران‌کننده‌تر است. ناگزیر گاه پیش از تشخیص مراحل اولیه بارداری (و عموماً به علت تروما یا برخی بیماری‌های خطرناک)، فرد تحت رادیوگرافی قرار می‌گیرد. خوشبختانه اکثر روش‌های رادیوگرافیک، کمترین خطر را برای جنین دارند. با این حال روش‌های رادیوگرافیک نیز همانند تجویز داروها و مواد

میدکالوئیکولار، ۲cm زیر لبه دنده‌ها توصیف شده است (Donkervoort، ۲۰۱۱؛ Stepp، ۲۰۰۴). این نقطه ورود که نقطه پالمر نام دارد در لاپاروسکوپي‌های ژینکولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا وقوع چسبندگی‌های جداری-احشایی در این منطقه ناشایع است (Vilos، ۲۰۰۷).

لاپاروسکوپي بدون گاز یک رویکرد جایگزین است که کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش از میله‌ای که دارای شکاف‌گیرهای^۱ پره‌ای شکل داخل شکمی است، استفاده می‌شود. شکاف‌گیرها زمانی که باز شوند، این امکان را فراهم می‌آورند تا جدار شکم به سمت بالا کشیده شود. بدین ترتیب از تغییرات قلبی-عروقی تیپیک لاپاروسکوپیک ممانعت به عمل می‌آید چون پنوموپریتونئوم بیشتر ناشی از کشیدگی است تا ناشی از دمیدن هوا (Phupong، ۲۰۰۷).

■ عوارض

خطراتی که در ذات اندوسکوپي‌های شکمی نهفته‌اند، احتمالاً در دوران بارداری اندکی افزایش می‌یابند. تنها عارضه واضح، سوراخ شدن رحم باردار توسط تروکار یا سوزن Verres است (Azevedo، ۲۰۰۹؛ Kizer، ۲۰۱۱؛ Mala، ۲۰۱۴). آنچه مسلم است این که

| جدول ۴-۴۶. برخی از مقیاس‌های پرتوهای یونیزان | |
|--|--|
| تماس | تعداد یون‌های تولید شده توسط اشعه X به ازای هر کیلوگرم هوا |
| (exposure) | واحد: رونتگن (R) |
| دوز | مقدار انرژی اعمال شده به هر کیلوگرم بافت |
| | واحد جدید: گری (Gy) ($1\text{Gy}=100\text{rad}$) |
| | واحد قدیمی: rad |
| دوز مؤثر | مقدار انرژی اعمال شده به هر کیلوگرم بافت، که |
| نسبی | برحسب ایجاد آثار بیولوژیک نرمالیزه شده باشد |
| | واحد جدید = سیورت (Sv) ($1\text{Sv}=100\text{rem}$) |
| | واحد قدیمی = rem |

دوز (برای بافت) و دوز مؤثر نسبی^۳ (برای بافت). در محدوده انرژی‌های مورد استفاده برای تصویربرداری‌های تشخیصی با اشعه X، دوز برحسب گری^۴ (Gy) و دوز مؤثر نسبی برحسب سیورت^۵ (Sv) بیان می‌شود. این واحدها را می‌توان به جای یکدیگر به کار برد. به منظور پرهیز از چندگانگی، از این پس تمام دوزها برحسب واحدهای رایج گری ($1\text{Gy}=100\text{rad}$) یا سیورت ($1\text{Sv}=100\text{rem}$) بیان می‌شوند. به خاطر داشته باشید که $1\text{Sv}=100\text{rem}=100\text{rad}$.

همان‌طور که ذکر شد، آثار بیولوژیک اشعه X، که حاصل نوعی واکنش الکتروشیمیایی می‌باشند، می‌توانند باعث بروز آسیب‌های بافتی شوند. طبق مطالعات Brent (۱۹۹۹a و ۲۰۰۹)، دوزهای بالای اشعه X و گاما می‌توانند در جنین باعث بروز دو نوع آثار بیولوژیک و ایجاد خطرات تولید مثلی شوند. این اثرات عبارتند از آثار قطعی^۶ و آثار اتفاقی^۷ که در بخش‌های بعدی شرح داده شده است.

■ آثار قطعی

یکی از پیامدهای بالقوه مضر تابش اشعه، بروز آثار قطعی^۸ است

مخدر ممکن است در صورت وقوع پیامدهای نامطلوب بارداری، به طرح دعاوی قضایی منجر شوند. به علت اضطراب پزشک یا بیمار، تماس فرد با اشعه X گاه می‌تواند منجر به سقط درمانی غیر ضروری گردد.

از سال ۲۰۰۷ کالج رادیولوژی آمریکا (ACR) از میزان در حال رشد دوز رادیاسیون در کلیه حوزه‌های طب خبر داده است (Amis, ۲۰۰۷). برخی اهداف عبارت بودند از محدودسازی مواجهه با رادیاسیون در اعمال بی‌خطر و تشویق به ثبت و جمع‌آوری کلیه موارد مواجهه هر بیمار با اشعه در کل عمر وی. توصیه‌های گروه ضربت شامل بود بر ملاحظات بیشتری برای جمعیت‌های ویژه‌ای که نسبت به اشعه حساس‌تر هستند از جمله کودکان و زنان باردار و زنانی که امکان بارداری آنها وجود دارد. در حال حاضر در بیمارستان پارکلند توصیه‌های ویژه‌ای در خصوص زنان باردار وجود دارد. میزان مواجهه با اشعه و طول مدت آن در مکان‌هایی که میزان مواجهه زیاد است از جمله CT و فلوروسکوپی ثبت می‌شوند.

■ تشعشع یونیزان

واژه "تشعشع"^۱ در اصل به معنای ساطع شدن انرژی است و از این رو، اغلب نه تنها در مورد اشعه X به کار می‌رود، بلکه در مورد امواج کوتاه (microwave)، اولتراسوند، دیاترمی و امواج رادیویی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. از این میان، اشعه X و اشعه گاما دارای طول موج کوتاه و انرژی بسیار بالا هستند و شکلی از تشعشع یونیزان به شمار می‌روند. چهار شکل دیگر انرژی، دارای طول موج‌های نسبتاً بلند هستند و انرژی کمی دارند (Brent, ۱۹۹۹b, ۲۰۰۹).

به این ترتیب، پرتو یونیزان به امواج یا ذراتی (مانند فوتون‌ها) اشاره دارد که دارای انرژی قابل توجهی هستند و می‌توانند ساختار ملکول‌ها (از جمله DNA) را تغییر دهند و یا با تولید یون‌ها و رادیکال‌های آزاد باعث بروز صدمات بافتی شوند (Hall, ۱۹۹۱؛ شورای ملی پژوهش، ۱۹۹۰). روش‌های سنجش آثار اشعه X در جدول ۴-۴۶ به صورت خلاصه ذکر شده‌اند. اصطلاحات استاندارد مورد استفاده عبارتند از: تماس^۲ (در هوا)،

1- radiation
3- exposure
5- Sievert
7- stochastic effects

2- exposure
4- Gray
6- deterministic effects
8- deterministic effect

می‌گردد. چنین به نظر می‌رسد که تشعشع یونیزان حاد با دوز پایین فاقد آثار زیان‌بار باشد (Howell, ۲۰۱۳).

داده‌های انسانی

داده‌های مربوط به آثار نامطلوب دوزهای بالای پرتوهای یونیزان بر انسان اغلب حاصل مطالعه بر روی بازماندگان بمباران اتمی شهرهای هیروشیما و ناگازاکی است (Greskovich, ۲۰۰۰; Otake, ۱۹۸۷). مطالعات اولیه نشان می‌دادند که بیشترین خطر عقب‌ماندگی ذهنی شدید مربوط به هفته‌های ۸ تا ۱۵ بارداری می‌باشد؛ کمیسیون بین‌المللی حفاظت رادیولوژیک (۲۰۰۳) نتایج این مطالعات را مورد تأیید قرار داده است. ممکن است دوز آستانه‌ای پایین‌تر باشد و در حد 0.3 Gy (30 rad) باشد که در این صورت دوز آستانه‌ای، مشابه محدود "دوره حساسیت قشری" در موش‌ها می‌باشد. متوسط کاهش ضریب هوشی (IQ)، ۲۵ نمره به ازای هر گری (100 rad) است. این کاهش ظاهراً دارای رابطه‌ای خطی با دوز اشعه است، اما روشن نیست که آیا آستانه‌ای برای دوز وجود دارد یا خیر. اکثر برآوردها به علت تبعیت از فرضیه رابطه خطی بدون آستانه^۱ (LNT)، دارای جنبه‌ای محافظه‌کارانه هستند. در یکی از این قبیل مطالعات Choi و همکارانش (۲۰۱۲) جنین‌هایی را توصیف نمودند که پس از مواجهه با دوزهای پایین تشعشع خطر ناهنجاری‌های مادرزادی در آنها بالا نرفت.

نکته آخر این که، هیچ‌گونه شواهدی دال بر افزایش خطر عقب‌ماندگی ذهنی در انسان‌هایی با سن کمتر از ۸ هفته یا بیشتر از ۲۵ هفته، حتی با دوزهایی فراتر از 0.5 Gy (50 rad) وجود ندارد (کمیته آثار بیولوژیک، BEIR V، ۱۹۹۰؛ کمیسیون بین‌المللی حفاظت رادیولوژیک، ۲۰۰۳). برخی گزارش‌ها دال بر تجویز دوزهای بالای اشعه جهت درمان زنان مبتلا به بدخیمی، منوراژی و میوم‌های رحمی هستند. Dekaban (۱۹۶۸) در مطالعه خود ۲۲ شیرخوار را گزارش نمود که متعاقب تماس با اشعه (با دوز تخمینی $2/5 \text{ Gy}$ یا 250 rad) در نیمه نخست

که باعث سقط، محدودیت رشد، ناهنجاری‌های مادرزادی، میکروسفالی و عقب‌ماندگی ذهنی می‌گردند. آثار قطعی، آثاری آستانه‌ای هستند و سطحی که در مقادیر کمتر از آن، آثار مزبور بروز نمی‌کنند، سطح NOAEL (سطح بدون آثار نامطلوب)^۱ خوانده می‌شود (Brent, ۲۰۰۹). گرچه این موضوع بحث برانگیز است، اما براساس مفهوم NOAEL، در دوزهای کمتر از آستانه (0.5 Gy یا 5 rad) هیچ‌گونه خطری وجود ندارد و همچنین پیشنهاد می‌شود که به احتمال زیاد آستانه ناهنجاری واضح جنینی 0.2 Gy (20 rad) است.

آثار قطعی و مضر پرتوهای یونیزان به طور وسیع از حیث آسیب سلولی و اختلالات رویان‌زایی ناشی از آن، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این آثار در مدل‌های حیوانی و نیز در بازماندگان بمباران اتمی ژاپن و همچنین طی مطالعه دانشگاه آکسفورد بر روی سرطان‌های دوران کودکی مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفته‌اند (Sorahan, ۱۹۹۵). برخی منابع دیگر، مشاهدات قبلی را تأیید نموده‌اند و اطلاعات بیشتری را حاصل نموده‌اند (Groen, ۲۰۱۲)؛ به عنوان نمونه می‌توان از مقاله کمیسیون بین‌المللی حفاظت رادیولوژیک در سال ۲۰۰۳ در مورد آثار بیولوژیک پرتوتابی پره‌ناتال بر روی جنین نام برد. مثالی دیگر از این دست، گزارش فاز ۲ BEIR VII شورای ملی پژوهش، (۲۰۰۶) است که خطرات ناشی از تماس با دوزهای پایین تشعشع یونیزان بر روی سلامت را مورد بحث قرار داده است.

مطالعات حیوانی

در مدل‌های موشی، بالاترین خطر کشندگی مربوط به دوران پیش از لانه‌گزینی (تا ۱۰ روز پس از لقاح) می‌باشد (kanter, ۲۰۱۴). این امر احتمالاً ناشی از تخریب بلاستومر به دنبال آسیب‌های کروموزومی می‌باشد (Hall, ۱۹۹۱). طی دوره اندام‌زایی (ارگانونز) در موش‌ها، احتمال بروز ناهنجاری‌ها و محدودیت رشد توسط دوزهای بالای اشعه (1 Gy یا 100 rad) بیشتر است و احتمال بروز آثار کشنده کمتر است. مطالعاتی که بر روی تکامل مغز صورت گرفته‌اند، نشان می‌دهند که در اوایل و اواسط دوره جنینی، دوره‌ای از حساسیت قشری^۲ مشاهده

1- no-adverse-effect level

2- window of cortical sensitivity

3- linear non the eshold hypothesis

صورت تصادفی و احتمالاً غیرقابل پیش‌بینی در اثر مواجهه با اشعه روی می‌دهند. این آثار به رابطه بین تماس جنین با اشعه به دنبال اقدامات تشخیصی و افزایش خطر سرطان‌های دوره کودکی و بیماری‌های ژنتیکی مربوط هستند. طبق گزارش Doll و Wakeford (۱۹۹۷) و نیز گزارش فاز ۲ BEIR VII شورای ملی پژوهش، (۲۰۰۶)، حتی تماس جنین در داخل رحم با دوزهای پایینی در حد 0.1 Sv (1 rad) نیز می‌تواند باعث افزایش بروز سرطان شود. Hurwitz و همکاران وی (۲۰۰۶) برآورد نمودند که خطر سرطان‌های دوره کودکی به دنبال تماس جنین با دوز 0.3 Gy (3 rad)، دو برابر می‌شود و از حد پایه ۱ در ۶۰۰ به حد ۲ در ۶۰۰ می‌رسد.

در جریان یک مطالعه، تماس داخل رحمی با اشعه در ۱۰ سرطان توپُر (solid) در بالغینی با سن ۱۷ تا ۴۵ سال تعیین گردید. همان‌گونه که پیش‌تر عنوان شد، در آستانه 0.1 Sv (یا 10 rem) نوعی ارتباط دوز - پاسخ مشاهده می‌گردد. نکته جالب آن که ۹ مورد از ۱۰ مورد سرطان در افراد مؤنث مشاهده شد (شورای ملی پژوهش، ۲۰۰۶). این سرطان‌ها احتمالاً حاصل یک سری برهم‌کنش‌های پیچیده‌ای هستند که بین DNA و پرتوهای یونیزان بروز می‌کنند. این مسأله پیش‌بینی خطر بروز سرطان به دنبال تابش پرتوهایی با دوزهای کمتر از 0.1 Sv (10 rem) را دشوارتر می‌سازد. نکته مهم این جاست که هیچ‌گونه شواهد قانع‌کننده‌ای که دال بر آثار کارسینوژنیک دوزهای کمتر از $0.1-0.2 \text{ Sv}$ باشد وجود ندارد (Brent، ۲۰۰۹ و ۲۰۱۴؛ Preston، ۲۰۰۸؛ Strzelczyk، ۲۰۰۷).

■ دوزسنجی اشعه X

میزان تخمینی دوزی که طی برخی ارزیابی‌های رادیوگرافیک شایع، به رحم و رویان وارد می‌گردد، به طور خلاصه در جدول ۴-۵ آورده شده است. طی بررسی بخش‌هایی از بدن مادر که دارای بیشترین فاصله از رحم هستند (مانند سر)، دوز بسیار اندکی از تشعشع پراکنشی^۱ به رویان یا جنین می‌رسد. از آن جایی که اندازه بدن مادر، تکنیک رادیوگرافی و چگونگی عملکرد

بارداری، دچار میکروسفالی، عقب‌ماندگی ذهنی یا هر دو اختلال به طور نوآم شده بودند.

خلاصه مواجهه جنین با اشعه

بیشترین حساسیت ابتدای رویان به عقب‌ماندگی ذهنی ناشی از اشعه، در حد فاصل هفته‌های ۸ تا ۱۵ است. هنوز روشن نیست که آیا این امر، یک تابع خطی آستانه‌ای از دوز است یا تابع خطی غیرآستانه‌ای. طبق برآورد کمیته آثار بیولوژیک (۱۹۹۰) خطر عقب‌ماندگی ذهنی شدید در دوز 0.1 Gy (10 rad) پایین و در حد ۴ درصد است و در دوز $1/5 \text{ Gy}$ (150 rad) بالا و در حد ۶۰ درصد می‌باشد. اما به خاطر داشته باشید که این میزان اشعه، ۲ تا ۱۰۰ برابر مقدار اشعه‌ای است که فرد در جریان اقدامات تشخیصی دریافت می‌نماید. نکته مهم اینجاست که دوز تجمعی ناشی از اقدامات تشخیصی متعدد، خصوصاً در حد فاصل هفته‌های ۸ تا ۱۵ ممکن است به محدوده‌ای خطرناک برسد. در حد فاصل هفته‌های ۱۶ تا ۲۵، این خطر کمتر است. پیش از هفته ۸ و پس از هفته ۲۵، خطر اثبات شده‌ای وجود ندارد.

از همه مهمتر، به نظر می‌رسد که دریافت دوزهای پایین اشعه طی اقدامات تشخیصی، حداقل خطر را برای جنین/رویان ایجاد می‌کند. شواهد موجود حکایت از آن دارند که خطر مالفورماسیون‌ها، محدودیت رشد و سقط در دوزهای کمتر از 0.5 Gy (5 rad) افزایش نمی‌یابد. بر این اساس Brent (۲۰۰۹) اظهار داشت که خطر مالفورماسیون‌های مادرزادی عمده، به دنبال تماس با دوزهای کمتر از 0.2 Gy (20 rad) افزایش نمی‌یابد. از آن جایی که دوز اشعه در رادیوگرافی‌های تشخیصی به ندرت از 0.1 Gy (10 rad) تجاوز می‌کند، Strzelczyk و همکاران وی (۲۰۰۷) نتیجه گرفتند که این گونه اقدامات تشخیصی باعث آثار قطعی (deterministic) بر روی جنین نمی‌شوند. Groen و همکارانش (۲۰۱۲) تأکید نمودند که این مقدار 0.1 Gy میزان تشعشعی است که با تهیه بیش از ۱۰۰۰ عکس قفسه سینه برابری می‌کند.

■ آثار تصادفی

آثار تصادفی به آثار موتاژنیک یا انکوژنیک اطلاق می‌شود که به

جدول ۵-۴۶. دوز وارد شده به رحم در جریان بررسی‌های رادیولوژیک رایج

| مقدار دوز در هر بررسی (mGy) | تعداد فیلم در هر بررسی ^b | مقدار دوز ^a در هر نما (mGy) | نما | بررسی |
|--------------------------------|--|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <۰/۰۰۰۵ | ۴/۱ | <۰/۰۰۰۱ | AP, PA, Lat | جمع‌جمه ^c |
| ۰/۰۰۰۲-۰/۰۰۰۷ | ۱/۵ | ۰/۰۰۰۱-۰/۰۰۰۸ | AP, PA ^c Lat ^d | فک‌سه سینه |
| ۰/۰۰۰۷-۰/۰۰۰۲ | ۴/۰ | <۰/۰۰۰۳-۰/۰۰۰۵ | CC, Lat | ماموگرافی ^d |
| ۱/۷۶-۳/۶ | ۳/۴ | ۱/۱۴-۲/۲ | AP, Lat | ستون فقرات کمری-خاجی ^c |
| ۰/۸-۱/۶۳ | ۱/۰ | | AP | شکم ^c |
| ۶/۹-۱۴ | ۵/۵ | | ۳ نما | پیلوگرافی داخل وریدی ^c |
| - | - | ۰/۷-۰/۱۴ | AP | لگن ^b (منفرد) |
| ۱-۲ | ۲ | ۰/۱۸-۰/۵۱ | Lat | |

a: محاسبه شده برای اشعه‌های X با لایه‌های half-value در محدوده ۲ تا ۴ میلی‌متر آلومینیوم، معادل متدولوژی Rosenstein (۱۹۸۸).

b: براساس داده‌ها و روش‌های گزارش شده توسط Laws (۱۹۷۸).

c: داده‌های مربوط به مواجهه ورودی، حاصل مطالعات Conway (۱۹۸۹) است.

d: برآوردها براساس تلفیقی از داده‌های بالا می‌باشد.

e: براساس داده‌های NEXT، که در شورای ملی سنجش اشعه و محافظت در مقابل تشعشع (۱۹۸۹) ارائه گردیده‌اند.

AP: قدامی-خلفی؛ CC: سری-دمی؛ Lat: جانبی؛ PA: خلفی-قدامی.

عنوان مثال در برخی موارد می‌توان با ایجاد حفاظ در اطراف جنین و نیز با استفاده از سایر پوشش‌ها، از جنین محافظت نمود (Fenig, ۲۰۰۱; Nuytens, ۲۰۰۲). در سایر موارد، جنین در معرض دوزهای خطرناک اشعه قرار خواهد گرفت و از این رو نیاز است برنامه‌ای که به دقت طراحی شده باشد، به کار گرفته شود (Prado, ۲۰۰۰). به عنوان مثال می‌توان از مدلی نام برد که دوز وارد شده به جنین را در جریان پرتودرمانی مغز مادر تخمین می‌زند. یک مثال دیگر، مدلی است که دوز وارد شده به جنین را طی پرتوتابی مماسی پستان را محاسبه می‌نماید (Mazonakis, ۱۹۹۹, ۲۰۰۳). اثر پرتودرمانی بر روی باروری فرد در آینده و نیز بر روی پیامدهای بارداری توسط Wo و Viswanathan (۲۰۰۹) و سایرین مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است؛ نتایج این مطالعه به طور مفصل در فصل ۶۳ ذکر شده است.

تجهیزات، عواملی متغیر هستند، داده‌های موجود در جدول تنها نقش راهنما دارند. زمانی که لازم باشد فردی خاص تحت تابش اشعه قرار گیرد، باید با یک متخصص فیزیک پزشکی مشاوره شود. Brent (۲۰۰۹)، توصیه می‌کند پزشکان جهت مشاهده برخی سؤال و جواب‌های شایع که هنگام برخورد با بیمارانی که تحت اشعه قرار گرفته‌اند، با آنها مواجه می‌شوند، به پایگاه اینترنتی انجمن فیزیک بهداشتی^۱ (www.hps.org) مراجعه نمایند.

■ پرتوتابی درمانی

گروه ویژه کمیته پرتودرمانی انجمن فیزیک پزشکی آمریکا (Stovall, ۱۹۹۵)، بر فردی‌سازی (individualization) دقیق پرتودرمانی برای هر زن باردار تأکید می‌ورزد (فصل ۶۳). به

■ پروتوتابی تشخیصی

رادیوگرافی‌ها

جهت تخمین خطر تشعشع برای جنین، باید دوزسنجی تقریبی اشعه X را بدانیم. طبق گزارش انجمن رادیولوژی آمریکا هیچ یک از اقدامات تشخیصی به طور منفرد نمی‌تواند چنان دوزی از اشعه را بوجود آورد که قادر باشد سلامت رویان/جنین را تهدید نماید (Hall, ۱۹۹۱).

دوزسنجی رادیوگرافی‌های استاندارد در جدول ۴۶-۵ آمده است. رایج‌ترین مطالعه در دوران بارداری، رادیوگرافی قفسه سینه است؛ در رادیوگرافی قفسه سینه، میزان تماس جنین فوق‌العاده اندک است ($0/0007\text{Gy}$ یا $0/107\text{mrad}$). در یک رادیوگرافی شکم، به دلیل آن که جنین/رویان مستقیماً در معرض تابش اشعه X قرار دارد، دوز اشعه بالاتر است ($0/001\text{Gy}$ یا 100mrad). در پیلوگرافی استاندارد داخل وریدی، دوز وارد شده به جنین/رویان ممکن است از $0/005\text{Gy}$ یا 500mrad تجاوز کند؛ علت این مسأله، گرفتن فیلم‌های متعدد طی پیلوگرافی می‌باشد. زمانی که به سنگ مجاری ادراری یا سایر علل انسداد مشکوک باشیم، اما در سونوگرافی به یافته‌ای که مؤید این موارد باشد دست نیابیم، پیلوگرافی تک تصویری (one-shot) می‌تواند مفید واقع شود (فصل ۵۳). اکثر "مجموعه رادیوگرافی‌های تروما" (مانند مجموعه رادیوگرافی‌های اندام‌ها، جمجمه و دنده‌ها) باعث وارد شدن دوزهای پایینی از اشعه به جنین می‌شوند؛ علت این مسأله دور بودن جنین از مناطق هدف است (Shakerian, ۲۰۱۵).

فلوروسکوپي و آنژیوگرافی

در فلوروسکوپي و آنژیوگرافی، انجام محاسبات دوزسنجی بسیار دشوارتر است؛ این مسأله به علت متغیر بودن تعداد رادیوگرافی‌های انجام شده، طول مدت کلی فلوروسکوپي و مدت زمانی که جنین در جریان فلوروسکوپي، در میدان تشعشع قرار دارد می‌باشد. همان‌گونه که در جدول ۴۶-۶ مشاهده می‌کنید، محدود اشعه وارد شده کاملاً متغیر است. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، محدودیت‌هایی را برای میزان تماس در فلوروسکوپي‌های مرسوم (مانند مطالعات باریوم) وضع نموده

جدول ۴۶-۶. میزان تخمینی دوزهای اشعه X وارد شده به رحم/رویان در جریان بررسی‌های فلوروسکوپیک رایج

| روش | دوز وارد شده به رحم | طول مدت فلوروسکوپي |
|---|---------------------|--------------------|
| | (mGy) | ثانیه (SD) |
| آنژیوگرافی مغز ^a | $0/1>$ | — |
| آنژیوگرافی قلب ^{b,c} | $0/65$ | $223 (\pm 118)$ |
| PTCA تک‌مرگی ^{b,c} | $0/60$ | $1023 (\pm 952)$ |
| PTCA دورگی ^{b,c} | $0/90$ | $1186 (\pm 593)$ |
| فلوروسکوپي سریال دستگاه گوارش فوقانی ^d | $0/56$ | ۱۳۶ |
| بلغ باریوم ^{b,c} | $0/06$ | ۱۹۲ |
| تنقیه باریوم ^{b,f,g} | $20-40$ | $289-311$ |

a: Wagner و همکاران (۱۹۹۷).

b: محاسبه براساس داده‌های مطالعه Gorson (۱۹۸۴).

c: Finzi (۱۹۸۷).

d: Suleiman (۱۹۹۱).

e: براساس داده‌های مطالعه Rowley (۱۹۸۷). در خصوص زنان

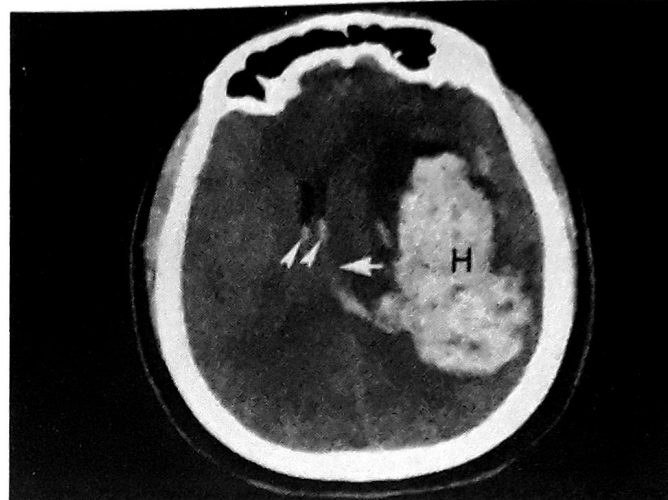
f: با این فرض که رویان در تمام مدت فلوروسکوپي، در میدان تابش اشعه قرار دارد.

g: Bednarek (۱۹۸۳).

PTCA: آنژیوپلاستی کرونری ترانس لومینال از راه پوست؛ SD: انحراف معیار.

است، اما سیستم‌هایی که با مقاصد خاص به کار می‌روند (مانند واحدهای آنژیوگرافی)، این پتانسیل را دارند که دوزهای بسیار بالاتری از اشعه را وارد نمایند.

انجام آنژیوگرافی و آمبولیزاسیون عروقی گاه از حیث بررسی بیماری‌های خطرناک در مادر خصوصاً به دنبال تروما یا بیماری کلیوی ضرورت می‌یابد (Wortman, ۲۰۱۳). در این جا نیز هر چه فاصله رویان یا جنین از منطقه هدف بیشتر باشد، میزان تماس با اشعه و احتمال خطر کمتر است.



تصویر ۳-۴۶ بیمار ۳۷ ساله با اکلامپسی حین بارداری در هنگام ترم. تصویری از CT بدون ماده حاجب سر، یک هماتوم بزرگ داخل پارانشیم تمپورال فرونتو پرییتال سمت چپ (H) را نشان می‌دهد که به داخل بطن گسترش پیدا کرده است (سر پیکان). خط وسط (پیکان) به علت اثر توده‌ای ناشی از هماتوم به سمت راست تغییر مکان داده است.

مقطع‌نگاری کامپیوتری

به طور معمول تصویربرداری با مقطع‌نگاری کامپیوتری (CT) به این صورت انجام می‌شود که نخست چندین تصویر با یک چرخش ۳۶۰ درجه‌ای گرفته شده و سپس این تصاویر پس از پردازش، به صورت صفحات متعددی نمایش داده می‌شوند. از این میان، تصاویر محوری (axial)، همچنان رایج‌ترین تصاویر اخذ شده به شمار می‌روند. امروزه تصاویر MDCT^۱، تصاویر استاندارد برای اندیکاسیون‌های بالینی رایج به شمار می‌روند. جدیدترین آشکارسازها (detectors) دارای ۱۶ یا ۶۴ کانال هستند. پروتکل‌های MDCT ممکن است در مقایسه با CT اسکن‌های مرسوم باعث افزایش دوزسنجی شوند. برخی از پارامترهای تصویربرداری بر روی میزان تماس تأثیر می‌گذارند (Brenner, ۲۰۰۷). این پارامترها عبارتند از: pitch، کیلوولتاژ، جریان درون لوله، موازی‌سازی^۲ پرتوها، تعداد مقاطع، چرخش لوله و طول مدت تصویربرداری. در صورتی که CT اسکن، هم با ماده حاجب و هم بدون ماده حاجب انجام شود، به دلیل دو برابر

جدول ۷-۴۶. برآوردی از دوزسنجی اشعه با استفاده از پروتکل‌های تصویربرداری MDCT با آشکارسازهای ۱۶ کاناله متعدد

| دوزسنجی (mGy) | | |
|---------------|----------------------|--------------------|
| پروتکل | پیش از لانه گزینی | ماه سوم بارداری |
| آمبولی ریوی | ۰/۲۰-۰/۴۷ | ۰/۶۱-۰/۶۶ |
| سنگ کلیه | ۸-۱۲ | ۴-۷ |
| آپاندیس | ۱۵-۱۷ | ۲۰-۴۰ |

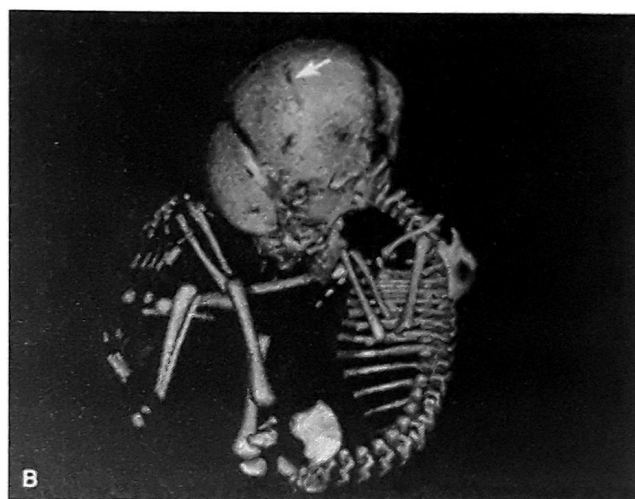
شدن تعداد تصاویر گرفته شده، میزان اشعه وارد شده نیز دو برابر می‌شود. میزان تماس جنین با اشعه به عوامل دیگر نیز بستگی دارد، از جمله: اندازه بدن مادر، اندازه بدن جنین و موقعیت قرارگیری جنین. در CT اسکن نیز همانند رادیوگرافی ساده، هر چه ناحیه هدف به جنین نزدیک‌تر باشد، دوز وارد شده نیز بیشتر است.

CT اسکن کرانیال شایع‌ترین درخواست در زنان باردار است. این روش در زنان دچار اختلالات عصبی که در فصل ۶۰ مورد بحث قرار گرفته است، و در اکلامپسی که در فصل ۴۰ به آن اشاره شد مورد استفاده قرار می‌گیرد. به طور شایع از CT اسکن بدون تقویت جهت شناسایی خونریزی حاد درون فضاها یا اپیدورال، ساب دورال، یا ساب آراکنوئید استفاده می‌شود (تصویر ۳-۴۶). به دلیل فاصله داشتن محل هدف از جنین میزان دوز تشعشع قابل اغماض است (Goldberg-Stein, ۲۰۱۲).

اعمال تشخیص انجام شده بر روی شکم مشکل‌آفرین‌تر هستند Hurwitz و همکاران وی (۲۰۰۶) با استفاده از یک مدل فانتومی و با بهره‌گیری از دستگاه MDCT-16، میزان تماس جنین را در ماه‌های صفر و ۳ بارداری محاسبه نمودند. محاسبات برای سه اقدام تشخیصی رایج در زنان باردار صورت گرفتند (جدول ۷-۴۶). میزان تماس در پروتکل آمبولی ریوی مشابه اسکن تهویه-خونسازی (V/Q) ریه است. به علت pitch مورد استفاده، پروتکل مربوط به آپاندیسیت دارای بالاترین میزان

مطالعه، به دلیل استفاده از یک pitch متفاوت، مقدار دوزسنجی در مقایسه با تصویربرداری‌های رایج از آپاندیس، به نحو قابل توجهی کاهش یافت در فصل ۵۴ در این باره بیشتر بحث خواهد شد. همچنین در بیماران مشکوک به سنگ مجاری ادراری، پروتکل اسکن MDCT در صورت تشخیصی نبودن سونوگرافی، به کار می‌رود. White و همکاران وی (۲۰۰۷) با استفاده از پروتکلی مشابه توانستند سنگ مجاری ادراری را در ۱۳ نفر از ۲۰ زن باردار (که سن بارداری آنها به طور متوسط ۲۶/۵ هفته بود) تشخیص دهند. در نهایت همان‌طور که در تصویر ۴-۴۶ نشان داده شده است، در زنان بارداری که دچار ترومای شدید شده باشند، CT اسکن شکم در صورت وجود اندیکاسیون باید انجام شود (Matzon، ۲۰۱۵؛ شاکریان، ۲۰۱۵).

CT اسکن قفسه سینه عمدتاً در موارد مشکوک به آمبولی ریوی انجام می‌شود. جدیدترین توصیه‌های پژوهشگران طرح II PIOPED^۲ در رابطه با استفاده از CT اسکن قفسه سینه، در گزارش Stein و همکاران وی (۲۰۰۷) به صورت خلاصه ذکر شده‌اند. Stein و همکاران وی دریافتند که رادیولوژیست‌ها برای ۷۰ درصد از زنان باردار، سیتی‌گرافی ریوی (اسکن V/Q) و برای ۳۰ درصد از آنها، CT آنژیوگرافی قفسه سینه را توصیه می‌نمایند و هم‌چنان سیتی‌گرافی توسط جامعه توراسیک آمریکا در زنان بارداری که عکس قفسه سینه طبیعی دارند توصیه می‌شود (Leung، ۲۰۱۲). اما اکثر صاحب‌نظران عقیده دارند که MDCT آنژیوگرافی دقت بهتری دارد، زیرا سرعت اخذ تصاویر در آن بالاتر است (Brown، ۲۰۱۴). سایر محققان گزارش نموده‌اند که میزان استفاده از CT آنژیوگرافی بالاتر است و به علاوه تأکید کرده‌اند که دوزسنجی CT آنژیوگرافی مشابه سیتی‌گرافی V/Q می‌باشد (Brenner، ۲۰۰۷؛ Hurwitz، ۲۰۰۶؛ Greer، ۲۰۱۵). دوز رادیاسیون جنینی در استفاده از CT آنژیوگرافی در مقایسه با اسکن V/Q کمتر است، اما دوز رادیاسیون قفسه سینه مادر در استفاده از CT اسکن بیشتر است (Van Mens، ۲۰۱۷)؛ بنابراین این موضوع همچنان بحث برانگیز می‌باشد. ما در این مرکز از



تصویر ۴-۴۶ این خانم در سه ماهه سوم بارداری دچار تصادف وسیله نقلیه با سرعت بالا شده است. A. افکنش^۱ با حداکثر شدت کسب شده برای اندیکاسیون‌های مادری، به سادگی شکستگی‌های جمجمه جنین را شناسایی می‌کند (پیکان). B. تصویر CT با بازسازی سه بعدی در الگوریتم استخوانی، اسکلت جنینی را از طریق داده‌های کسب شده در طول معاینه مادر نمایش می‌دهد. مجدداً، پیکان محل یک شکستگی را نشان می‌دهد.

تماس با اشعه است، با این حال این پروتکل در نبود MRI از لحاظ بالینی بسیار مفید است. Lazarus و همکاران وی (۲۰۰۷) با استفاده از پروتکلی مشابه در ۶۷ زن مشکوک به آپاندیسیت، حساسیت و ویژگی این روش را به ترتیب ۹۲ و ۹۹ درصد و ارزش پیشگویی منفی آن را ۹۹ درصد گزارش نمودند. در این

1- projection
2- prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II

MDCT اسکن به عنوان اقدام اولیه در موارد مشکوک به آمبولی ریوی استفاده می‌کنیم (فصل ۵۲).

CT پلویمتری توسط برخی به منظور تلاش برای وضع حمل واژینال نمایش بریج به کار می‌رود (فصل ۲۸). دوز وارد شده به جنین به 0.015 یا $1/5$ راد می‌رسد لیکن استفاده از یک تکنیک با دوز پایین می‌تواند آن را به 0.0025 یا $0/25$ راد کاهش دهد.

مواد حاجب رادیوگرافی

مواد حاجب را می‌توان به صورت داخل وریدی یا خوراکی تجویز کرد. FDA، مواد حاجب داخل وریدی را در دسته B داروها به حساب می‌آورد. در حال حاضر انواع ماده حاجب داخل وریدی مورد استفاده برای تصویربرداری، یددار و با اسمولایت کم می‌باشند، بنابراین از طریق جفت به جنین می‌رسند. در استفاده از ماده حاجب یددار محلول در آب هیچ موردی از هیپوتیروئیدسم نوزادی یا سایر اثرات مخرب ثبت نشده است (کالج رادیولوژی آمریکا، ۲۰۱۵). فرآورده‌های حاجب خوراکی (به‌خصوص آنهایی که حاوی ید یا باریوم هستند)، جذب سیستمیک کمی دارند و به نظر نمی‌رسد که به جنین آسیب برسانند.

مطالعات طب هسته‌ای

در این مطالعات، ناقلی که قابل تزریق، قابل استنشاق یا قابل بلع باشد، با یک عنصر رادیواکتیو "نشاند" می‌گردد. به عنوان مثال می‌توان گلبول‌های قرمز، گوگرد کلونیدی و پرتکتات را با استفاده از رادیوایزوتوپ تکنسیوم $99m$ نشان‌دار نمود. روش مورد استفاده برای نشاندار کردن ناقل، عامل تعیین کننده میزان تماس جنین با اشعه است. میزان انتقال جفتی بسیار حائز اهمیت است، اما به علت نزدیکی جنین به مثانه مادر، کلیسراس کلیوی نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. اندازه‌گیری تکنسیوم رادیواکتیو براساس میزان زوال آن صورت می‌گیرد؛ واحدهای مورد استفاده عبارتند از کوری (Ci) و بکرل (Bq). دوزسنجی به‌طور معمول برحسب میلی‌کوری (mCi) بیان می‌گردند. همان‌گونه که در جدول ۴-۴ مشاهده می‌کنید، دوز بافتی مؤثر برحسب سیورت (Sv) بیان می‌شود. همان‌گونه که پیش‌تر عنوان شد:

$$1\text{ Sv} = 100\text{ rem} = 100\text{ rad}$$

بسته به خصوصیات فیزیکی و بیوشیمیایی رادیوایزوتوپ‌ها می‌توان میزان متوسط تماس جنین را محاسبه نمود (Wagner، ۱۹۹۷؛ Zanzonico، ۲۰۰۰). رادیو داروهایی که به طور شایع مورد استفاده قرار می‌گیرند و نیز برآوردی از میزان دوز جذب شده توسط جنین، در جدول ۸-۴۶ آورده شده‌اند. دوز رادیونوکلید را باید تا حد امکان پایین نگه داشت (Adelstein، ۱۹۹۹؛ Zanolotti - Fregonara، ۲۰۱۷). میزان تماس برحسب سن بارداری متغیر است و در اکثر رادیو داروها، در اوایل بارداری بیشترین میزان است. یکی از موارد استثنا، اثر دیررس ید 131 بر روی تیروئید جنین است (Wagner، ۱۹۹۷).

همان‌گونه که پیش‌تر عنوان شد، هنوز بعضی پزشکان جهت بررسی موارد فوق از روش اسکن تهویه-خونرسانی ریه^۱ استفاده می‌کنند. در صورت غیرتشخیصی بودن CT آنژیوگرافی، از این روش استفاده می‌شود. خونرسانی از طریق تزریق آلبومین $99m\text{Tc}$ -macroaggregated و تهویه از طریق استنشاق گزنون 127 یا گزنون 133 مورد اندازه‌گیری قرار می‌گیرد. میزان تماس جنین در هر دو روش، قابل چشم‌پوشی می‌باشد (Chan، ۲۰۰۲؛ Mountford، ۱۹۹۷).

اسکن تیروئید با استفاده از ید 123 یا ید 131 به ندرت در دوران بارداری اندیکاسیون می‌یابد. با این حال، به علت اندک بودن دوز مورد استفاده، خطر این روش برای جنین بسیار ناچیز است. نکته مهم این جاست که دوزهای درمانی ید رادیواکتیو، که جهت درمان بیماری گریوز یا سرطان‌های تیروئید مورد استفاده قرار می‌گیرند می‌توانند باعث تخریب تیروئید و کرتینیسم شوند. لنفوسیتیتی‌گرافی Sentinel جهت شناسایی گره‌های لنفوی زیر بغل که عمدتاً دچار متاستازهای سرطان پستان شده‌اند به کار می‌رود؛ در این روش از ترکیب $99m\text{Tc}$ -Sulfur colloid استفاده می‌شود. در زنان غیرباردار، لنفوسیتیتی‌گرافی Sentinel به طور شایع پیش از عمل جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Newman، ۲۰۰۷؛ Spanheimer، ۲۰۰۹؛ Wang، ۲۰۰۷). همان‌گونه که در جدول ۸-۴۶ مشاهده می‌کنید، دوز محاسبه شده به طور تقریبی برابر است با 0.014 mSv (یا $1/4\text{ mrad}$)، که مانعی بر سر راه استفاده از آن در دوران بارداری به شمار نمی‌رود.

| جدول ۸-۴۶. رادیو داروهای مورد استفاده در مطالعات طب هسته‌ای | | | |
|---|---|---------------------------|--|
| مطالعه | برآوردی از فعالیت تجویز شده در هر مطالعه برحسب میلی کوری (mCi) ^a | هفته بارداری ^b | دوز وارد شده به رحم/رویان (mSv) ^c |
| مغز | $20 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc DTPA}$ | < ۱۲ | ۸/۸ |
| | | ۱۲ | ۷ ^c |
| کبدی - صفراوی | $5 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc sulfur colloid}$ | ۱۲ | -/۴۵ |
| | $5 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc HIDA}$ | | ۱/۵ |
| استخوان ریه | $20 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc phosphate}$ | < ۱۲ | ۴/۶ |
| خونسازی | $3 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc-macroaggregated albumin}$ | هر سنی از بارداری | -/۴۵-۵۷ |
| تهویه | $10 \text{ mCi } ^{133}\text{Xe gas}$ | | (ترکیبی) |
| کلیه | $20 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc DTPA}$ | < ۱۲ | ۸/۸ |
| آپسه یا تومور | $3 \text{ mCi } ^{67}\text{Ga Citrate}$ | < ۱۲ | ۷/۵ |
| قلبی - عروقی | $20 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc-labeled red blood cells}$ | < ۱۲ | ۵ |
| | $3 \text{ mCi } ^{210}\text{Tl chloride}$ | < ۱۲ | ۱۱ |
| | | ۱۲ | ۶/۴ |
| | | ۲۴ | ۵/۲ |
| | | ۳۶ | ۳ |
| تیروئید | $5 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc O}_4$ | < ۸ | ۲/۴ |
| | $0.3 \text{ mCi } ^{123}\text{I}$ (تمام بدن) ^d | ۱/۵-۶ | -/۱۰ |
| | $0.1 \text{ mCi } ^{131}\text{I}$ | | |
| | کل بدن | ۲-۶ | -/۱۵ |
| | کل بدن | ۷-۹ | -/۸۸ |
| | کل بدن | ۱۲-۱۳ | ۱/۶ |
| | کل بدن | ۲۰ | ۳ |
| تیروئید - جنینی | | ۱۱ | ۷۲۰ |
| تیروئید - جنینی | | ۱۲-۱۳ | ۱۳۰۰ |
| تیروئید - جنینی | | ۲۰ | ۵۹۰۰ |
| sentinel | $5 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc sulfur colloid}$ | | ۵ |
| لنفوسیتی | (۱-۳ mCi) | | |
| گرافی | | | |

a: میلی کوری = mCi برای تبدیل به mrad، آن را در ۱۰۰ ضرب کنید.

b: عموماً تماس‌هایی که پیش از هفته ۱۲ بارداری روی دهند، در قیاس با سنین بالاتر بارداری، شدیدتر می‌باشند.

c: بخشی از این مقادیر، مربوط به انتقال از طریق جفت است.

d: میزان برداشت و تماس با ید ۱۳۱، با افزایش سن بارداری افزایش می‌یابد.

DTPA: اسید دی اتیلن تری آمین پنتااستیک؛ Ga: گالیوم؛ HIDA: اسیدایمینودی استیک کبدی - صفراوی؛ I: ید؛ mCi: میلی کوری؛ mSv: میلی سیورت؛ Tc: تکنسیوم؛ TcO_4 : پرتکتات؛ Tl: تالیوم.

سونوگرافی

از میان تمام پیشرفت‌های عظیمی که بشر در عرصه مامایی به آنها نائل شده است، ابداع سونوگرافی جهت بررسی وضعیت مادر و جنین، بدون شک یکی از بزرگ‌ترین دستاوردهاست. این تکنیک فی‌الواقع به جزئی جدایی‌ناپذیر از معاینات روزمره گشته است. طیف وسیع کاربردهای بالینی سونوگرافی در دوران بارداری، به طور مفصل‌تر در فصل ۱۰ و اکثر بخش‌های این کتاب مورد بحث قرار گرفته است.

تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI)

در MRI از پرتوهای یونیزان استفاده نمی‌شود. در سرتاسر این کتاب، مکرراً با کاربردهای MRI برخورد خواهید نمود. مزایای این روش عبارتند از: کنتراست بالا برای بافت‌های نرم، قابلیت تعیین خصوصیات بافتی، و گرفتن تصویر در سطوح مختلف (خصوصاً سطوح محوری، سائیتال و کروئال). در فصل ۱۰ یک بخش کامل به توضیح مکانیسم‌های ایجاد تصاویر MR اختصاص داده شده است.

■ ایمنی

Kanal و همکاران وی (۲۰۱۳) جدیدترین نسخه از گزارش پانل ایمنی MRI کالج رادیولوژی آمریکا را خلاصه نموده‌اند؛ در پانل مزبور تصریح شد که تاکنون هیچ گزارشی که دال بر آثار نامطلوب MRI بر روی انسان باشد، مخابره نشده است. گروه ضربت کانادا در مراقبت پیشگیرانه سلامت نیز به همین جمع‌بندی‌ها رسیدند (Patenaude, ۲۰۱۴).

مطالعات اولیه بر روی مراحل اولیه رویان‌های موش، تفاوت‌هایی را در تشکیل بلاستوسیت مواجهه یافته با MRI ۱/۵ تسلا نشان داد (Chew, ۲۰۰۱). تصویربرداری مادری و جنینی را در صورتی که در چارچوب استاندارد انجام شود، می‌توان در قدرت‌های مغناطیسی بالینی (۳ تسلا و پایین‌تر) به صورت ایمنی انجام داد. بدون توجه به سه ماهه بارداری می‌توان از MRI استفاده کرد، در صورتی که: (۱) نتوان اطلاعات مورد نیاز را از طریق روش غیر یونی دیگری مانند سونوگرافی به دست آورد، (۲) نتایج مطالعه ما را به سمت درمان جنین یا مادر هدایت کند،

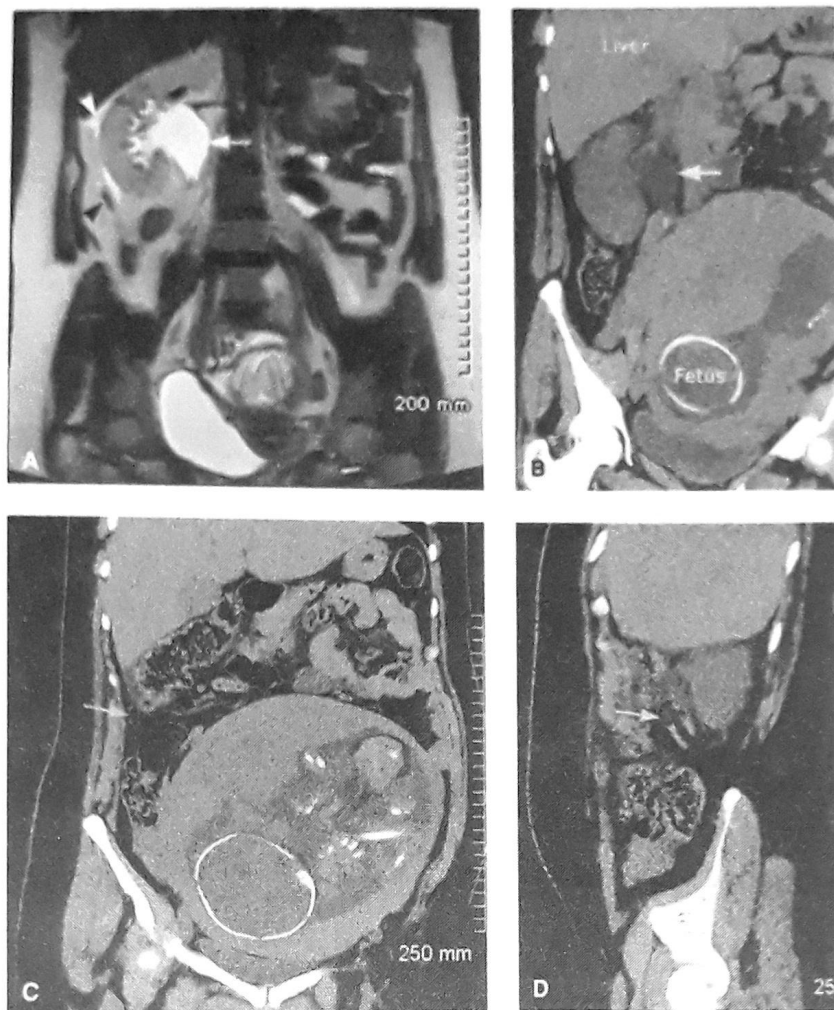
(۳) نتوان تصویربرداری را تا زمان وضع حمل مادر به تعویق انداخت. تصمیم برای استفاده از قدرت حوزه مغناطیسی بیش از ۱/۵ تسلا براساس اندیکاسیون‌های خاص مادری اتخاذ می‌شود. مطالعات اولیه همچنین پیشنهاد می‌کنند که تصویربرداری ۳ تسلا می‌تواند موجب بهبود ارزیابی جنینی شود (Victoria, ۲۰۱۶). به نظر می‌رسد که قدرت حوزه مغناطیسی تا ۴ تسلا در حیوانات ایمن است (Magin, ۲۰۰۰; Vadecar و همکاران, ۲۰۰۰) هیچ‌گونه تغییر طرح سرعت ضربان قلب جنین در طول MRI زنان باردار را گزارش نکردند. مطالعاتی که بر روی کودکان مواجهه یافته در رحم انجام شد، هیچ‌گونه آثار زیان بخش را نشان نداد (Clements, ۲۰۰۰; Kok, ۲۰۰۴; Reeves, ۲۰۱۰). کنترل‌اندیکاسیون‌های انجام MRI عبارتند از: ضربان‌سازهای قلبی داخلی، محرک‌های عصبی^۱، پمپ‌های انفوزیون یا دفیبریلاتورهای کاشتنی، ایمپلانت‌های حلزونی، وجود ترکش یا اجسام فلزی دیگر در مناطق حساس از لحاظ بیولوژیک، برخی کلیپ‌های آنوریسمی داخل جمجمه‌ای و وجود اجسام خارجی فلزی در چشم. Dewey و همکاران وی (۲۰۰۷) با بررسی بیش از ۵۱۰۰۰ زن غیربارداری که قرار بود تحت تصویربرداری MRI قرار گیرند، دریافتند که تنها ۰/۴ درصد از آنها دارای نوعی کنترل‌اندیکاسیون مطلق بودند.

■ مواد حاجب

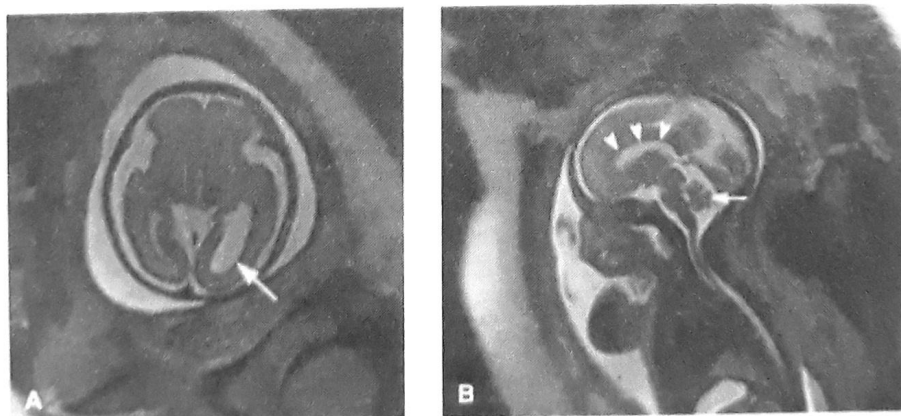
جهت ایجاد کنتراست پارامغناطیسی، از بسیاری شلات‌های عنصر گادولینیوم^۲ استفاده می‌شود. این مواد از جفت عبور کرده و در جنین، جفت، و مایع آمنیوتیک شناسایی شده‌اند (Oh, ۲۰۱۵). ماده حاجب بر پایه گادولینیوم در دوزهای حدود ۱۰ برابر دوز مربوط به انسان، منجر به تأخیر تکاملی خفیف در جنین‌های خرگوش شد. Desantis و همکاران، ۲۶ مورد را گزارش کردند که مشتقات گادولینیوم را در سه ماهه اول دریافت کرده بودند و دچار هیچ‌گونه اثر جنینی نامطلوبی نشدند (Kanal, ۲۰۱۳). براساس تحقیقات Briggs و همکاران (۲۰۱۵)، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a)، و کالج رادیولوژی آمریکا (۲۰۱۵)، استفاده روتین از گادولینیوم توصیه نمی‌شود مگر این که فواید بالقوای داشته باشد که بر خطرات جنینی ارجح باشند. به نظر می‌رسد که این توصیه به این دلیل باشد که امکان دارد یون سمی گادولینیوم از

2- gadolinium chelates

1- neurostimulators



تصویر ۴۶-۵ خانم مولتی پار در ۲۹ هفته بارداری با شک به آپاندیسیت. A. MRI کروئال T2 نشان دهنده هیدرونفروز شدید (پیکان) و مایع اطراف کلیوی (سر پیکان سفید) که پارگی کالیس را تداعی می‌کند. B. CT کروئال بهتر می‌تواند منشأ انسداد را نشان دهد. در اینجا انسداد ناشی از یک سنگ ۸ میلی‌متری در محل اتصال حالب و گنچه (پیکان آبی) و دیستال به هیدرونفروز (پیکان سفید) می‌باشد. C. و D. در همان خانم، تصاویر قدامی‌تر کروئال و سائیتال نشان دهنده آپاندیسیت است که التهاب ندارد (پیکان زرد) و با پیشرفت بارداری به سمت بالای شکم تغییر مکان داده است.



تصویر ۴۶-۶ خانم لولی پار در ۲۷ هفته بارداری. A. MRI اگزیتال T2، وتریکولومگالی یک طرفه خفیف در جنین را نشان می‌دهد که بطن جانبی چپ را درگیر کرده است. B. MRI سائیتال T2 تکامل طبیعی کوروپوس کالوزوم (نوک پیکان‌ها) و ورمیس (پیکان) را نمایش می‌دهد.

جدول ۹-۴۶. رهنمودهایی برای تصویربرداری تشخیصی در دوران بارداری

۱. زنان باید در خصوص اینکه اشعه X ناشی از یک اقدام تشخیصی واحد باعث ایجاد آثار مخاطره‌آمیز جنینی نمی‌شود، مشاوره شوند. به خصوص تماس با دوزهای کمتر از ۵rad با افزایش خطر سقط یا ناهنجاری‌های جنینی همراه نبوده است.
۲. وجود نگرانی در مورد آثار احتمالی دوزهای بالای پرتوهای یونیزان نباید مانع از انجام اقدامات رادیوگرافیک تشخیصی دارای اندیکاسیون در مادر شود. در دوران بارداری باید تا حد امکان، به جای اقدامات رادیوگرافیک، از سایر روش‌های تصویربرداری که با تولید پرتوهای یونیزان همراه نیستند (مانند سونوگرافی و MRI) استفاده شود.
۳. سونوگرافی و MRI، دارای هیچ‌گونه اثر نامطلوب شناخته شده‌ای بر روی جنین نیستند.
۴. زمانی که قرار باشد چندین رادیوگرافی تشخیصی بر روی یک زن باردار انجام شود، مشاوره با فردی که در محاسبات دوزسنجی تبحر دارد می‌تواند در برآورد دوز وارد شده به جنین مفید واقع شود.
۵. در دوران بارداری، استفاده از ایزوتوپ‌های رادیواکتیو ید جهت مقاصد درمانی ممنوع است.
۶. نامحتمل است که مواد حاجب رادیوپاک و پارامگناطیس بتوانند باعث وارد شدن آسیب به جنین شوند؛ این ترکیبات می‌توانند از لحاظ تشخیصی مفید واقع شوند، اما در دوران بارداری تنها زمانی باید از این ترکیبات استفاده نمود که فواید بالقوه آنها خطرات احتمالی آنها را توجیه نمایند.

لیگاندش در مایع آمنیونیک جدا شده و منجر به احتمال مواجهه طولانی مدت جنین شود.

■ اندیکاسیون‌های مادری

در برخی موارد، MRI، مکمل CT اسکن به شمار می‌رود و در پاره‌ای از موارد نیز MRI بر CT اسکن ارجحیت دارد. ناهنجاری‌های دستگاه عصبی مرکزی مادر مانند تومورهای مغزی یا ترومای نخاع در MRI بهتر دیده می‌شوند. همان‌گونه که در فصل ۴۰ عنوان شد، MRI اطلاعات ارزشمندی را در باب پاتوفیزیولوژی اکلامپسی و جهت محاسبه جریان خون عرق مغزی در پره اکلامپسی فراهم نموده است (Twickler, ۲۰۰۷؛ Zeeman, ۲۰۰۳، ۴۰۱۴). این روش در تشخیص اورژانس‌های عصبی ارزشمند است (Edlow, ۲۰۱۳). جهت بررسی شکم و فضای خلف صفاقی زنان باردار، MRI روشی بسیار عالی به شمار می‌رود. این روش توسط بسیاری صاحب‌نظران روش منتخب به منظور تعیین شدت و وسعت جفت اکرتا و انواع آن در زنانی که سابقه وضع حمل سزارین قبلی دارند، محسوب می‌شود (فصل ۴۱). از این روش جهت شناسایی و تعیین محل تومورهای آدرنال، ضایعات کلیوی، ضایعات گوارشی و توده‌های لگنی در دوران بارداری استفاده می‌شود. MRI به‌خصوص در ارزیابی نئوپلاسم‌های قفسه سینه، شکم و لگن در دوران بارداری بسیار ارزشمند است (Boyd, ۲۰۱۲؛ Tica, ۲۰۱۳). اوروگرافی MR با موفقیت به منظور شناسایی سنگ‌های کلیوی به کار رفته است

(Mullins, ۲۰۱۲). همان‌گونه که در فصل ۳۷ عنوان شد، تکنیک‌های MRI و CT اسکن، هر دو جهت ارزیابی عفونت‌های نفاسی مفید می‌باشند؛ پس از وضع حمل سزارین، MRI دید بهتری را از ناحیه فلیپ (Flap) مثانه فراهم می‌آورد (Brown, ۱۹۹۹؛ Twickler, ۱۹۹۷). در دوران بارداری، از MRI جهت ارزیابی دردهای ربع تحتانی و راست شکم (خصوصاً آپاندیسیت) نیز استفاده می‌شود (تصویر ۵-۴۶، Baron, ۲۰۱۲؛ Dewhust, ۲۰۱۳؛ Furey, ۲۰۱۴؛ Pedrosa, ۲۰۰۹؛ Tsai, ۲۰۱۷). پژوهشگران دریافته‌اند که سایر اختلالات دستگاه گوارش را می‌توان به سهولت توسط تکنیک MRI تشخیص داد (فصل ۵۴). در نهایت، MRI قلب، نویدبخش بررسی فیزیولوژی نرمال، نقایص پیچیده، و کاردیومیوپاتی‌ها بوده است (Kramer, ۲۰۱۵؛ Nelson, ۲۰۱۵؛ Stewart, ۲۰۱۶).

■ اندیکاسیون‌های جنینی

استفاده از MRI جنینی به عنوان مکمل سونوگرافی، به کار می‌رود (Laifer-Narin, ۲۰۰۷؛ Sandrasegaran, ۲۰۰۶). طبق اظهارات Zaretsky و همکاران وی (۲۰۰۳a) می‌توان از MRI تقریباً جهت تصویربرداری از کل عناصری که در جریان بررسی‌های استاندارد کالبدشناختی جنین مورد ارزیابی قرار می‌گیرند، استفاده نمود. شایع‌ترین اندیکاسیون جنینی برای MRI ارزیابی اختلالات پیچیده مغز، قفسه سینه، و سیستم ادراری تناسلی است (ویلیامز, ۲۰۱۷). Reichel (۲۰۰۳)،

- Azevedo JL, Azevedo OC, Miyahira SA, et al: Injuries caused by Veress needle insertion for creation of pneumoperitoneum: a systematic literature review. *Surg Endosc* 23(7):1428, 2009
- Bailey AA, Twickler DM: Perioperative imaging. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al (eds): *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3rd ed, New York, McGraw-Hill Education, 2017
- Baldwin EA, Borowski KS, Brost BC, et al: Antepartum nonobstetrical surgery at ≥ 23 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 212:232.e1, 2015
- Barnard JM, Chaffin D, Droste S, et al: Fetal response to carbon dioxide pneumoperitoneum in the pregnant ewe. *Obstet Gynecol* 85:669, 1995
- Baron KT, Arleo EK, Robinson C, et al: Comparing the diagnostic performance of MRI versus CT in the evaluation of acute nontraumatic abdominal pain during pregnancy. *Emerg Radiol* 19(6):519, 2012
- Bednarek DR, Rudin S, Wong, et al: Reduction of fluoroscopic exposure for the air-contrast barium enema. *Br J Radiol* 56:823, 1983
- Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Kilic G, et al: Pancreatic neoplasms in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *J Gastrointest Surg* 16(5):1064, 2012
- Brenner DJ, Hall JH, Phil D: Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 357:2277, 2007
- Brent RL: Carcinogenic risks of prenatal ionizing radiation. *Semin Fetal Neonatal Med* 19(3):203, 2014
- Brent RL: Developmental and reproductive risks of radiological procedures utilizing ionizing radiation during pregnancy. Proceedings No. 21 in Radiation Protection in Medicine: Contemporary Issues. Proceedings of the Thirty-Fifth Annual Meeting of the National Council on Radiation Protection and Measurements. Arlington, VA, April 7–8, 1999a
- Brent RL: Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning risk of diagnostic radiation exposure during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 200(1):4, 2009
- Brent RL: Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 59:182, 1999b
- Briggs GG, Freeman RK: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015
- Brown AM, Cronin CG, NiMhuircheartaigh J, et al: Evaluation of imaging quality of pulmonary 64-MDCT angiography in pregnancy and puerperium. *AJR Am J Roentgenol* 202(1):60, 2014
- Brown CE, Stettler RW, Twickler D, et al: Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 181:143, 1999
- Bunyavejchewin S, Phupong V: Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005459, 2013
- Caire JT, Ramus RM, Magee KP, et al: MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 181:1381, 2003
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al: Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 152:1170, 2002
- Chew S, Ahmadi A, Goh PS, et al: The effects of 1.5T magnetic resonance imaging on early murine in-vitro embryo development. *J Magn Reson Imaging* 13:417, 2001
- Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al: Fetal and neonatal outcomes in first-trimester pregnant women exposed to abdominal or lumbar radiodiagnostic procedures without administration of radionuclides. *Intern Med J* 43(5):513, 2012
- Clements H, Duncan KR, Fielding K, et al: Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age. *Br J Radiol* 73(866):190, 2000
- Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation: Other somatic and fetal effects. In BEIR V: *Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Washington, National Academy Press, 1990
- Corneille MG, Gallup TM, Bening T, et al: The use of laparoscopic surgery in pregnancy: evaluation of safety and efficacy. *Am J Surg* 200:363, 2010
- Cox TC, Huntington CR, Blair LJ, et al: Laparoscopic appendectomy and cholecystectomy versus open: a study in 1999 pregnant patients. *Surg Endosc* 30(2):593, 2016
- Czizel AE, Paraki T, Rockenbauer M: Reproductive outcome after exposure to surgery under anesthesia during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 261:193, 1998
- Daykan Y, Klein Z, Bugin R, et al: Ovarian torsion during pregnancy—perinatal and delivery outcome after surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 214:S110, 2016
- Dekaban AS: Abnormalities in children exposed to x-irradiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. *J Nucl Med* 9:471, 1968
- De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, et al: Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:99, 2007

Twickler (۲۰۰۲) و همکاران آنها کاربرد MRI را جهت محاسبات بیومتری و نیز ارزیابی ناهنجاری‌های دستگاه عصبی مرکزی جنین مورد تأیید قرار داده‌اند (تصویر ۶-۴۶). Caire و همکاران وی (۲۰۰۳) فواید MRI را در ارزیابی ناهنجاری‌های دستگاه ادراری-تناسلی جنین تشریح نموده‌اند. Hawkins و همکاران وی (۲۰۰۸) در گزارش خود، کاربرد MRI را در بررسی ۲۱ جنین مبتلا به اولیگوهایدرامنیوس و ناهنجاری‌های کلیوی تشریح نموده‌اند. Zaretsky و همکاران وی (۲۰۰۳b) اظهار داشته‌اند که دقت MRI در تخمین وزن جنین، بیشتر از سونوگرافی بیشتر می‌باشد. افزایش سرعت تصویربرداری، با حل مشکل حرکت جنین، باعث بهبود کیفیت تصاویر شده است؛ معمولاً مورفولوژی را از طریق سکانس‌های T2 سریع مانند *HASTE*^۱ یا *SSFSE*^۲ بررسی می‌کنند. شایع‌ترین اندیکاسیون‌های جنینی MRI و نیز یافته‌هایی که در MRI مشاهده می‌گردند، در فصل ۱۰ و سایر بخش‌های این کتاب به طور مفصل‌تر مورد بحث قرار گرفته‌اند.

تصویربرداری در دوران بارداری

کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷a)، آثار مربوط به مواجهه با سونوگرافی، رادیوگرافی و MRI را در دوران بارداری مورد بررسی قرار داده است. رهنمودهای پیشنهادی کالج را می‌توانید در جدول ۹-۴۶ مشاهده نمایید.

منابع

- Adelstein SJ: Administered radionuclides in pregnancy. *Teratology* 59:236, 1999
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 723, October 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Nonobstetric surgery during pregnancy. Committee Opinion No. 696, April 2017b
- American College of Radiology: ACR manual on contrast media. Version 10.1, 2015
- Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, et al: American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol* 4(5):272, 2007
- Asizare M, 2015; Alipour M, Taghavi M, et al: Bilateral laparoscopic adrenalectomy in a pregnant women with Cushing's syndrome. *Urol J* 11(5):1911, 2014

- 1- Half-Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo
- 2- Single Shot Fast Spin Echo

فصل ۴۷

مراقبت‌های ویژه و تروما



@khu_medical

مراقبت‌های ویژه مامایی

مراقبت‌های ویژه مامایی

ادم حاد ریه

سندرم دیسترس تنفسی حاد

سندرم سپسیس

تروما

آسیب‌های حرارتی

احیای قلبی - ریوی

۱ تا ۳ درصد زنان باردار در ایالات متحده سالانه به مراقبت‌های ویژه نیاز پیدا می‌کنند و خطر مرگ طی این بستری‌ها بین ۱۱ تا ۲۲ درصد است (آکادمی اطفال آمریکا و کالج آمریکایی زنان و زایمان، ۲۰۱۷b). بیمارانی که دچار عوارض مرتبط با بارداری به خصوص خونریزی و پرفشاری خون هستند بیشترین نیاز را به مراقبت‌های ویژه دارند (Chantry، ۲۰۱۵؛ Gaffney، ۲۰۱۴؛ Guntupalli، ۲۰۱۵ a و b). با این حال بسیاری از بستری‌های پیش از زایمان به دلایل غیر مامایی رخ می‌دهند و براساس تجارب ما در بیمارستان پارکلند این علل عبارتند از دیابت، پنومونی یا آسم، بیماری‌های قلبی، پرفشاری مزمن خون، پیلونفریت یا تیروتوکسیکوز (Guntupalli، ۲۰۱۵b؛ Zeeman، ۲۰۰۶). علاوه بر درمان‌های پیش از زایمان، در بسیاری از زنان مراقبت‌های ویژه جنین و پس از بارداری برای اختلالات پرفشاری خون، خونریزی، سپسیس یا عوارض قلبی و عروقی ضروری‌اند. در خونریزی‌های تهدیدکننده حیات، ممکن است به مداخله جراحی نیاز شود و نزدیکی به اتاق زایمان بسیار اهمیت دارد. در زنانی که هنوز زایمان نکرده‌اند نیز این نزدیکی به نفع سلامت جنین است، به خصوص به این خاطر که بسیاری از این افراد دچار زایمان زودرس می‌شوند (Kilpatrick، ۲۰۱۶).

■ سازمان‌دهی مراقبت‌های ویژه

مفهوم و شکل‌گیری بخش مراقبت‌های ویژه^۱ در جوانب مختلف طبی و جراحی از دهه ۱۹۶۰ آغاز شد. سازمان جهانی بهداشت کنفرانس جامعی برگزار کرد (۱۹۸۳) و جامعه طب مراقبت‌های

احتمال آسیب زنان باردار همانند سایر افراد است، طبیعتاً پیش‌آگهی تفاوتی ندارد، فقط معمولاً سقط رخ می‌دهد.

J. Whitridge Williams (1903)

این اطلاعاتی که بیش از یک قرن پیش کسب شده‌اند، امروزه با توجه به توانایی‌های مراقبت ویژه، کمتر قابل تعمیم به زنان باردار شدیداً بد حال می‌باشند. برای مثال، بیماری‌های مامایی، جراحی، و طبی شدید معمولاً به منظور مراقبت مطلوب توسط یک تیم چند تخصصی درمان می‌شوند. ضروری است که ماماها و سایر اعضای تیم مراقبت سلامت دانش عملی کافی در زمینه ملاحظات مخصوص زنان باردار داشته باشند. برخی از این عوارض در فصل ۴۶ بحث شده‌اند و عبارتند از تغییرات فیزیولوژیک ناشی از حاملگی، تغییر در مقادیر طبیعی آزمایشگاهی و نهایتاً و مهم‌تر از همه در نظر گرفتن بیمار دوم یعنی جنین است. از آن جایی که این افراد عموماً جوان بوده و از لحاظ سلامتی، در وضعیت خوبی به سر می‌برند، پیش‌آگهی آنها اغلب از سایر بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه بهتر است (Gaffney، ۲۰۱۴).

جدول ۱-۴۷. دستورالعمل‌های مربوط به اختلالاتی که شامل مراقبت‌های حد واسط می‌شوند

قلبی: ارزیابی از نظر انفارکتوس احتمالی، انفارکتوس پایدار، آریتمی‌های پایدار، نارسایی احتقانی قلبی خفیف تا متوسط، اورژانس پرفشاری خون بدون آسیب ارگان انتهایی

ریوی: بیماران پایدار جهت جداکردن از دستگاه تهویه و تهویه مزمن، بیماران مستعد نارسایی تنفسی که از جهات دیگر پایدارند.

عصبی: سیستم عصبی مرکزی یا عصبی عضلانی پایدار یا اختلالات جراحی اعصاب که نیازمند پایش دقیق هستند.

مصرف بیش از حد دارو: با همودینامیک پایدار

گوارشی: خونریزی پایدار، نارسایی کبدی با علائم حیاتی پایدار

عدد درون ریز: کتواسیدوز دیابتی، تیروتوکسیکوزی که نیازمند پایش مداوم باشد.

جراحی: پس از اعمال جراحی مازور یا عوارض نیازمند پایش دقیق

متفرقه: سپسیس زودرس، بیماران نیازمند مایعات داخل وریدی با دوز دقیق، زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید یا سایر اختلالات طبی

ویژه (۱۹۸۸، ۱۹۹۹) متعاقباً دستورالعمل‌هایی برای واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) منتشر نمود. از آن جایی که ICUهای طبی و جراحی، هزینه‌های بالایی را طلب می‌کنند، نوعی واحد مراقبت‌های حد واسط^۱ ایجاد شده است که در سطحی پایین‌تر از ICU قرار دارد. واحدهای مراقبت‌های حد واسط برای بیمارانی طراحی شده‌اند که به مراقبت‌های ویژه نیاز ندارند، اما لازم است که در سطحی بالاتر از بخش‌های عمومی تحت مراقبت قرار گیرند. کالج طب مراقبت‌های ویژه آمریکا و انجمن طب مراقبت‌های ویژه (۱۹۹۸)، رهنمودهایی را در رابطه با واحد مراقبت‌های حد واسط منتشر نمودند (جدول ۱-۴۷).

■ مراقبت‌های ویژه مامایی

هرچند پیدایش خدمات مراقبت‌های ویژه برای بیماران مامایی، مدت‌هاست که صورت گرفته است، اما هیچ‌گونه راهبرد خاصی در این زمینه وجود ندارد. اکثر بیمارستان‌ها، ترکیبی از مفاهیم فوق را به کار می‌بندند؛ در کل، این مفاهیم را می‌توان به سه دسته تقسیم نمود:

۱. ICU طبی یا جراحی - در اکثر بیمارستان‌ها، زنان بسیار بدحال را به واحدی منتقل می‌کنند که توسط "متخصصین مراقبت‌های ویژه" طبی یا جراحی اداره می‌شود. انتقال بیمار به ICUهای طبی یا جراحی، به شدت مراقبت‌های مورد نیاز و قابلیت آن مرکز در ارائه خدمات مذکور بستگی دارد. به طور مثال در اکثر مراکز مامایی، زنان بارداری که نیازمند حمایت‌های تهویه‌ای، پایش تهاجمی یا حمایت دارویی از گردش خون هستند، به ICU منتقل می‌شوند (Chantry،

۲. واحد مراقبت حد واسط مامایی - این واحدها گاه واحد مراقبت‌های با وابستگی بالا^۲ (HDU) خوانده می‌شوند و در بیمارستان پارکلند، نمونه‌هایی از این سیستم مشاهده می‌شود. این واحدها که در داخل بخش‌های زایمان و وضع حمل واقع شده‌اند، در مناطقی قرار گرفته‌اند که دسترسی به پرسنل مجرب به راحتی امکان‌پذیر است. این سیستم دو ردیفی، شامل رهنمودهایی برای مراقبت‌های ویژه و مراقبت‌های حد واسط است. در واحدهای مزبور، مراقبت‌ها توسط آن دسته از متخصصین طب مادر و کودک که در این زمینه تحت آموزش‌های ویژه قرار گرفته‌اند و نیز پرستاران مجرب در زمینه مراقبت‌های ویژه مامایی ارائه می‌گردند. این گروه باید شامل پزشکانی باشد که از تخصص کافی جهت مقابله با تمام مسائل مشکل‌ساز برخوردار باشند. اعضای این گروه عموماً عبارتند از متخصصین زایمان، متخصصین بیهوشی، متخصصین ریه، متخصصین قلب و سایر متخصصین طبی و جراحی (Stevens، ۲۰۱۵). اکثر مراکز سطح سوم دارای واحدهای مراقبت‌های حد واسط بوده و در صورت نیاز، بیماران را به صورت انتخابی به سایر

جدول ۲-۴۷. مقایسه حدت وضعیت بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه مامایی به درصد

| فاکتور | واحد | ICU طبی - جراحی |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| | مراقبت‌های ویژه حد واسطه ^۱ | (تعداد=۸۱۳) |
| | (تعداد=۴۸۳) | |
| مرحله | ۲۰ | ۲۳ |
| پیش از زایمان | ۸۰ | ۷۷ |
| پس از زایمان | | |
| اندیکاسیون ^۲ | | |
| پرفشاری خون | ۴۵ | ۴۰ |
| خونریزی | ۱۸ | ۲۱ |
| قلبی ریوی | ۱۲ | ۱۶ |
| سپسیس | ۵ | ۸ |
| مرگومیر مرتبط با حاملگی | ۰/۲ | ۲ |

a داده‌ها از Zeeman, ۲۰۰۳

b داده‌ها از Baskett, ۲۰۰۹; Keizer, ۲۰۰۶; Paxton, ۲۰۱۴; Small, ۲۰۱۲; Stevens, ۲۰۰۶; Vasquez, ۲۰۰۷.

c کل ستون اندیکاسیون‌ها به ۱۰۰ درصد نمی‌رسد چرا که برخی از تشخیص‌ها فهرست نشده‌اند.

۱۹۸۸، ۱۹۹۵، ۱۹۹۷؛ Cunningham، ۱۹۸۶، ۱۹۸۷؛ Hankins، ۱۹۸۴، ۱۹۸۵). براساس تجربیات گسترده مؤلفان، پایش تهاجمی وضعیت همودینامیک به ندرت در بیماران بسیار بدحال مامایی ضرورت می‌یابد. (ACOG، ۲۰۱۳؛ Gidwani، ۲۰۱۳؛ Magder، ۲۰۱۵).

به دنبال چندین کارآزمایی تصادفی که مجموعاً با شرکت بیش از ۵۰۰۰ بیمار مبتلا به اختلالات طبی و جراحی انجام گرفتند، پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که پایش وضعیت همودینامیک فرد با استفاده از کاتترهای شریان ریوی، هیچ فایده‌ای ندارد (Harvey، ۲۰۰۵؛ موسسه ملی قلب، ریه و خون، ۲۰۰۶؛ Sandham، ۲۰۰۳). براساس مرور اخیراً انجام شده بر روی پایگاه اطلاعاتی Cochrane، در هیچ کارآزمایی بالینی

ICUها منتقل می‌نمایند. دستورالعمل‌های مبنی بر انتقال بیمار می‌بایست مطابق با دستورالعمل‌های اداره کار و درمان پزشکی اورژانس فدرال (EMTALA) باشد. طبق نظر آکادمی اطفال آمریکا و کالج آمریکایی زنان و زایمان (۲۰۱۷)، حداقل مونیتورینگ مورد نیاز برای یک بیمار بدحال طی انتقال وی عبارتند از پالس اکسی‌متری مداوم، الکتروکاردیوگرافی و ارزیابی منظم علایم حیاتی. در تمامی بیماران بدحال می‌بایست پیش از انتقال، دسترسی وریدی مطمئنی تعبیه شود. در بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی قرار دارند، می‌بایست پیش از انتقال از موقعیت صحیح لوله اندوتراکئال اطمینان حاصل شده و لوله محکم شود. جابجایی رحم به سمت چپ و تجویز اکسیژن مکمل می‌بایست به طور روتین طی انتقال بیماران باردار انجام شوند. فایده استفاده از پایشگرهای مداوم ضربان قلب جنین یا پایشگرهای توکودینامیک می‌بایست برای هر بیمار به طور فردی انجام شود.

۳. واحد مراقبت‌های ویژه مامایی - همان‌گونه که پیش‌تر عنوان شد، در این ICUها تمام مراقبت‌ها ارائه می‌شود (full-care ICU) اما این واحدها توسط پرسنل بیهوشی و مامایی شاغل در بخش‌های زایمان و وضع حمل اداره می‌گردند. واحدهای بسیار اندکی دارای این قابلیت‌ها هستند (Zeeman، ۲۰۰۳، ۲۰۰۶).

در بیمارستان‌های کوچک‌تر ترجیحاً بیمار بایستی به ICU طبی یا جراحی منتقل شود و گاهی ضروری است بیمار به یک بیمارستان دیگر منتقل شود. همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، اندیکاسیون‌های پذیرش در هر یک از واحدهای مراقبت‌های ویژه بسیار متغیر است. نمونه‌هایی از این موارد در جدول ۲-۴۷ دیده می‌شوند. کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷b) نحوه اجرای مفاهیم مراقبت‌های ویژه مامایی را برحسب بزرگی بیمارستان و امکانات فنی آن، به طور خلاصه ذکر نموده است.

■ کاتتر شریان ریوی (PAC)

بهره‌گیری از کاتترهای شریان ریوی^۱ نقش بسیار مهمی را در شناخت هیدرودینامیک نرمال بارداری و نیز پاتوفیزیولوژی برخی اختلالات مامایی شایع ایفا نموده است. از جمله این اختلالات می‌توان به پره‌اکلامپسی-اکلامپسی، سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) و آمبولی مایع آمنیون اشاره نمود (Clark،

جدول ۳-۴۷. فرمول‌های مربوط به چگونگی استخراج برخی پارامترهای قلبی-ریوی

| |
|---|
| فشار متوسط شریانی (MAP) (mmHg) : $[(SBP + 2(DBP)) \div 3]$ |
| برون‌ده قلبی (CO) (L/min) : ضربان قلب \times حجم ضربه‌ای |
| حجم ضربه‌ای (SV) (mL/beat) : CO/HR |
| شاخص ضربه‌ای (SI) (mL/beat/m ²) : SV/BSA |
| شاخص قلبی (CI) (L/min/m ²) : CO/BSA |
| مقاومت عروق سیستمیک (SVR) (dynes \times sec \times cm ⁻⁵) : $80 \times [(MAP - CVP) / CO]$ |
| مقاومت عروق ریوی (PVR) (dynes \times sec \times cm ⁻⁵) : $80 \times [(MPAP - PCWP) / CO]$ |
| BSA: مساحت سطح بدن (m ²) : CO ؛ برون‌ده قلبی (L/min) : CVP ؛ فشار ورید مرکزی (mmHg) : DBP ؛ فشارخون دیاستولیک؛ HR ؛ ضربان قلب (beat/min) : MAP ؛ فشار متوسط شریان‌های سیستمیک (mmHg) : $MPAP$ ؛ فشار متوسط شریان ریوی (mmHg) : $PCWP$ ؛ فشارگوه‌ای مویرگ‌های ریوی (mmHg) : SBP ؛ فشارخون سیستمیک. |

هیدرولیک مویرگ‌های ریه و (۲) مسائل غیرکاردیوژنیک - ادم ناشی از افزایش نفوذپذیری به دنبال آسیب اندوتلیوم مویرگ‌ها و اپی‌تلیوم آلوئل‌ها. در دوران بارداری، ادم ریه غیر کاردیوژنیک شایع‌تر است. تحقیقاتی که بر روی زنان باردار انجام گرفته‌اند مجموعاً نشانگر آن هستند که حدود نیمی از افرادی که دچار ادم ریه می‌گردند، دارای درجاتی از سندرم سپسیس هستند؛ در این افراد، سندرم سپسیس اغلب با توکولیز، پره‌اکلامپسی شدید و خونریزی زایمانی توأم با مایع درمانی شدید همراه است (Thornton، ۲۰۱۱؛ O' Dwyer، ۲۰۱۴).

علی‌رغم اینکه ادم ریوی کاردیوژنیک شیوع کمتری دارد اما انجام اقدامات احیا به علت خونریزی و همچنین درمان شدید فرد به علت زایمان پره‌ترم نیز از علل شایع به شمار می‌روند. از بین ۵۱ مورد ادم ریوی، حدود یک چهارم موارد ناشی از نارسایی قلبی، درمان توکولیتیک، تجویز بیش از حد مایعات و پره‌اکلامپسی بودند (Sciscione، ۲۰۰۳). در مطالعه‌ای دیگر، بیش از نیمی از موارد با پره‌اکلامپسی مرتبط بودند و توزیع سه علت دیگر یکسان بود (Hough، ۲۰۰۷). در مطالعه دیگری بر

تصادفی از PAC جهت درمان پره‌اکلامپسی استفاده نشده است (Li، ۲۰۱۲). مکانیسم‌های کلی، مزایا و خطرات این روش توسط Magder (۲۰۱۵) بررسی شده‌اند.

■ تغییرات همودینامیک در بارداری

فرمول‌های مربوط به استخراج برخی پارامترهای همودینامیک، در جدول ۳-۴۷ نشان داده شده‌اند. با تقسیم پارامترهای مذکور بر مساحت سطح بدن^۱ (BSA) و به دست آوردن مقادیر شاخص^۲، می‌توان محاسبات را از حیث جنه و اندازه بدن اصلاح نمود. مقادیر طبیعی برای زنان غیرباردار نیز استفاده می‌شوند، اما می‌بایست به این نکته تأکید شود که این اطلاعات همواره نشان‌دهنده تغییرات ناشی از جریان خون رحمی - جفتی «غیرفعال» نیستند.

در یک تحقیق برجسته، Clark و همکاران وی (۱۹۸۹) مقادیر مربوط به وضعیت قلبی-عروقی زن باردار سالم را با استفاده از PAC بدست آورده و سپس عمل مزبور را در همین افراد، در زمانی که باردار نبودند، تکرار کردند (فصل ۴). محققین دریافتند که عملکرد بطن‌ها در دوران بارداری، بدون تغییر می‌ماند، زیرا افزایش حجم خون و افزایش برون‌ده قلب با کاهش مقاومت عروق و افزایش ضربان قلب جبران می‌شود. عوارض قلبی اندیکاسیون شایع برای بستری زنان باردار در ICU است (Guntupalli، ۲۰۱۵b). ارزیابی عملکرد قلبی اغلب به وسیله اکوکاردیوگرافی انجام می‌شود. این تکنولوژی برای ارزیابی آناتومی قلب به ویژه عملکرد بطن راست بسیار ضروری و کارا است (Krishnan، ۲۰۱۵؛ Thiele، ۲۰۱۵). جزئیات بیشتر در فصل ۴۹ آمده است و بعضی از مقادیر طبیعی در ضمیمه آورده شده است. یک بررسی علمی درباره فیزیولوژی سیستم قلبی - عروقی در بارداری، قدم مهمی در شناختن پاتوفیزیولوژی عوارض بارداری است که در فصول آتی این کتاب به آن پرداخته شده است.

ادم حاد ریه

میزان بروز ادم حاد ریه در دوران بارداری به طور متوسط حدود ۱ مورد در هر ۵۰۰ زایمان انجام گرفته در مراکز ارجاعی سطح سوم است. دو علت شایع ادم حاد ریه عبارتند از: (۱) مسائل کاردیوژنیک - ادم هیدروستاتیک ناشی از افزایش فشار

1- body surface area

2- index values

عامل مسبب مطرح است. در مطالعه‌ای بر روی ۸۰۰ زنی که برای پیشگیری از زایمان زودرس، سولفات منیزیم دریافت کرده بودند، ۸ درصد دچار ادم ریوی شدند و نیمی از این گروه، تربوتالین نیز دریافت کرده بودند (Samol, ۲۰۰۵).

■ ادم هیدروستاتیک کاردیوژنیک

اکثر علل بروز ادم ریوی ناشی از نارسایی بطنی در دوران حاملگی، به گونه‌ای با هیپرتانسیون بارداری در ارتباط هستند. اختلال عملکرد دیاستولیک علی‌رغم اینکه می‌تواند ناشی از نقایص آناتومیک مادرزادی یا اکتسابی باشد، اما اغلب در اثر پرفشاری خون، چاقی یا هر دو رخ می‌دهد (Jessup, ۲۰۰۳; Kenchaiah, ۲۰۰۲). در این زنان، هیپرتانسیون سیستولیک حاد با تشدید اختلال عملکرد دیاستولیک، باعث بروز ادم ریوی می‌گردد (Dennis, ۲۰۱۲; Gandhi, ۲۰۰۱). در زنان سیاه‌پوست، احتمال بروز هیپرتروفی مرکزی و خارج مرکزی دو تا سه برابر زنان سفیدپوست است (Drazner, ۲۰۰۵). در مطالعه مورد شاهی بر روی ۲۸ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و ادم ریوی، نیمی از آنها زایمان نکرده بودند (Gandhi, ۲۰۱۴).

در زنان مبتلا به کاردیومیوپاتی زمینه‌ای؛ فشارخون، پره‌اکلامپسی، خونریزی، آنمی و سپسیس نفاسی می‌توانند به صورت حاد، باعث تشدید نارسایی قلبی شوند (Cunningham و همکاران، ۱۹۸۶; Sibai و همکاران، ۱۹۸۷). در بسیاری از موارد، با انجام اکوکاردیوگرافی در مقاطع بعد، خواهیم دید که کسر خروجی (ejection fraction) قلب نرمال می‌باشد، اما اغلب شواهدی دال بر اختلال عملکرد دیاستولیک وجود دارد (Aurigemma, ۲۰۰۴). تعیین سطح سرمی BNP (پپتید ناتریورتیک مغزی)^۱ در دوران بارداری به صورت گسترده‌ای مورد ارزیابی قرار نگرفته است (Seror, ۲۰۱۴). BNP نوعی نوروهورمون قلبی است که از فیبروبلاست‌ها و میوسیت‌های بطن‌های قلب ترشح می‌گردد؛ در نارسایی احتقانی قلب، غلظت پلاسمایی این هورمون افزایش می‌یابد. در زنان غیر باردار ارزش پیشگویی منفی مقادیر کمتر از ۱۰۰ pg/mL عالی بوده و ارزش پیشگویی مثبت مقادیر بیش از ۵۰۰ pg/mL بسیار خوب است. اما اغلب مقادیر ثبت شده (که در حد فاصل ۱۰۰ تا ۵۰۰ pg/mL قرار دارند) غیرتشخیصی می‌باشند (Ware, ۲۰۰۵). سطح BNP

جدول ۴-۴۷. برخی از علل و فاکتورهای مربوط به ادم ریه در دوران بارداری

ادم غیرکاردیوژنیک ناشی از افزایش نفوذپذیری - فعال شدن اندوتلیوم همراه با نشت مویرگی - آلوئولی؛

سندرم پره‌اکلامپسی

خونریزی حاد

سندرم سپسیس

درمان توکولیتیک - مقلدهای β , $MgSO_4$

پتومونیت ناشی از آسپیراسیون

تجویز مقادیر زیاد مایع داخل وریدی

ادم ریوی کاردیوژنیک - نارسایی میوکارد همراه با ادم هیدروستاتیک

ناشی از افزایش فشار مویرگ‌های ریه

کاردیومیوپاتی هیپرتانسیو

چاقی - قلب چرب (adipositas cordis)

بیماری‌های دریچه‌ای سمت چپ قلب

تجویز مقادیر زیاد مایع داخل وریدی

روی ۵۳ مورد ادم ریوی قلبی، ۸۳ درصد در اثر اختلالات فشارخون، ۱۱ درصد قلبی، و ۶ درصد سپیس گزارش شدند (Dwyer, ۲۰۱۵). درمان توکولیتیک با داروهای مقلد β علی‌رغم اینکه امروزه به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرد، مسئول حدوداً ۴۰ درصد موارد ادم ریوی بوده است (DiFederico, ۱۹۹۸; Gandhi, ۲۰۱۴; Jenkins, ۲۰۰۳).

■ ادم غیرکاردیوژنیک ناشی

از افزایش نفوذپذیری

شایع‌ترین عوامل زمینه‌ساز برای ادم ریوی در زنان باردار عبارتند از فعال شدن اندوتلیوم به دنبال پره‌اکلامپسی، سندرم سپسیس یا خونریزی حاد (و به طور شایع‌تر، ترکیبی از این سه عامل) (جدول ۴-۴۷). همان‌گونه که پیش‌تر عنوان شد، موارد مذکور اغلب با تجویز کورتیکواستروئید جهت تسریع بلوغ ریه جنین و جایگزینی شدید مایعات و درمان توکولیتیک در ارتباط هستند. (Thornton, ۲۰۱۱). بتا آگونیست‌های تزریقی ارتباط مسلمی با ادم ریوی دارند. همچنین مطالعات تجویز سولفات منیزیم برای پره‌اکلامپسی را با ادم ریوی مرتبط دانسته‌اند (Gandhi, ۲۰۱۴; Wilson, ۲۰۱۴; Xiao, ۲۰۱۴). درمان ترکیبی نیز به عنوان یک

حدود ۲۵ تا ۴۰ درصد است (Catanzarite, ۲۰۰۱; Cole, ۲۰۰۵). در نهایت، نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال در زنانی که علی‌رغم ابتلا به ARDS همچنان باردار باشند، بالاتر است.

■ تعاریف

اکثر پژوهشگران، ARDS را به صورت ذیل تعریف می‌نمایند: مشاهده ارتشاحات ریوی در رادیوگرافی، نسبت فشار اکسیژن شریانی به کسر اکسیژن دمی ($Pao_2:Fio_2$) کمتر از ۲۰۰ باشد و همچنین شواهدی دال بر نارسایی قلبی وجود نداشته باشند (Mallampalli, ۲۰۱۰; Thompson, ۲۰۱۷). مرور اجماعی بین‌المللی تعریف برلین توسط گروه اجرایی تعریف ARDS گزارش شده است (۲۰۱۲). در این تعریف سه گروه ARDS خفیف، متوسط و شدید توصیف شده‌اند. با این حال امروزه در اکثر مطالعات مداخله‌ای هنگامی که نسبت $Pao_2:Fio_2$ کمتر از ۳۰۰ به همراه دیس‌پنه، تاکی‌پنه، کاهش اشباع اکسیژن و ارتشاحات ریوی در گرافی باشد، تشخیص آسیب حاد ریه گذاشته می‌شود (Wheeler, ۲۰۰۷).

■ اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی

ARDS یک تعریف پاتوفیزیولوژیک است که با آسیب حاد ریه در اثر علل مختلف آغاز می‌شود. (جدول ۵-۴۷). در زنان باردار، سپسیس و پنومونی عفونی منتشر، شایع‌ترین علل تک عاملی می‌باشند. در دوران بارداری، شایع‌ترین علل سپسیس عبارتند از: پیلونفریت، کوریوآمینیونیت و عفونت لگن در دوران نفاس. پره‌اکلامپسی شدید و خونریزی زایمانی نیز به گونه‌ای شایع، همراه با ادم ناشی از افزایش نفوذپذیری مشاهده می‌گردند. در بیش از نیمی از زنان باردار، ترکیبی از سپسیس، شوک، تروما و افزایش بار مایعات مشاهده می‌شود. نقش آسیب حاد ریه به علت انتقال خون^۱ (*TRALI*) نامشخص است. این اختلال به تفصیل در فصل ۴۱ بحث شده است.

آسیب اندوتلیال در عروق ریه سبب رها شدن سیتوکین‌هایی می‌شود که نوتروفیل‌ها را به محل التهاب فرا می‌خوانند. نوتروفیل‌ها در آنجا سیتوکین‌های بیشتری آزاد می‌کنند که آسیب بافتی را تشدید می‌کنند. سه مرحله در بروز ARDS وجود دارد. در ابتدا، فاز آغازوداتیو که به دنبال آسیب گسترده به اندوتلیوم

N-ترمینال و ANP (پپتیدناتریورتیک دهلیزی) هر دو در پرماکلامپسی افزایش می‌یابد. (Szabo, ۲۰۱۴; Tihtonen, ۲۰۰۷). این موضوع با جزئیات بیشتر در فصل ۴ توضیح داده شده است، و مقادیر طبیعی در هنگام بارداری در ضمیمه آورده شده است.

■ درمان

ادم حاد ریه نیازمند درمان اورژانسی است. فورزماید با دوز ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم داخل وریدی جهت کنترل پرفشاری خون خطرناک تجویز می‌شود. درمان بیشتر به این بستگی دارد که بیمار باردار یا در دوران پس از بارداری است و آیا جنین زنده است یا خیر. در صورت زنده بودن جنین، استفاده از داروهای محرک قلبی که سبب افت مقاومت محیطی و کاهش شدید گردش خون رحمی - جفتی می‌شوند ممنوع است. علت نارسایی کاردیوژنیک توسط اکوکاردیوگرافی که به تعیین جهت درمان کمک می‌کند مشخص می‌شود. ادم حاد ریه به خودی خود اندیکاسیون سزارین اورژانس نیست.

سندرم دیسترس تنفسی حاد

به آسیب حاد ریه که سبب بروز شکلی از ادم شدید ریوی ناشی از افزایش نفوذپذیری و نارسایی تنفسی می‌شود، سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) اطلاق می‌شود. تظاهر پاتوفیزیولوژیک آسیب حاد ریه در ARDS شامل طیفی است که در یک سر آن ادم ریه به همراه نارسایی ریوی و در سر دیگر آن وابستگی به غلظت‌های بالای اکسیژن و تهویه مکانیکی قرار دارند. به دلیل عدم وجود معیاری واحد جهت تشخیص ARDS، نرخ بروز آن به گونه‌ای متغیر گزارش می‌شود. در بررسی نمونه‌های بستری در سراسر کشور، ۲۸۰۸ خانم باردار مبتلا به ARDS شناسایی شدند (Rush, ۲۰۱۷). بروز ARDS بین ۳۶ تا ۶۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰ تولد، و مرگ و میر مادری ۹ درصد گزارش شد. در موارد شدیدی که نیاز به انجام حمایت‌های تهویه‌ای وجود دارد، نرخ مرگ‌ومیر برای تمام بیماران، حدود ۴۵ است. در مواردی که ARDS به دنبال سپسیس بروز نموده باشد یا سپسیس بر روی ARDS سوار شده باشد، نرخ مرگ‌ومیر به حدود ۹۰ درصد می‌رسد (Phua, ۲۰۰۹). هر چند زنان باردار جوان‌تر و سالم‌تر از جمعیت عمومی هستند، نرخ مرگ‌ومیر در آنها نیز بالا بوده و

1- transfusion-related acute lung injury

جدول ۵-۴۷. برخی از علل آسیب‌های حاد ریه و نارسایی تنفسی در دوران بارداری

| |
|---|
| پنومونی: باکتریایی، ویروسی، اسپیراسیون |
| سندرم سپسیس: کوریوآمینیوت، پیلونفریت، عفونت نفاسی، سقط |
| عفونی |
| خونریزی: شوک، انتقال خون حجیم، آسیب حاد ریه به دنبال انتقال خون (TRALI) |
| سندرم پره‌اکلامپسی |
| درمان توکولیتیک |
| آمبولی: مایع آمنیون، بیماری‌های ترومبولاستی، هوا |
| بیماری‌های بافت همبند |
| سوء مصرف مواد |
| سوختگی و استنشاق مواد محرک |
| پانکراتیت |
| مصرف دوز بیش از حد داروها |
| جراحی جنینی |
| تروما |
| بیماری سلول‌های داسی شکل |
| سل ارزنی (Miliary) |
| خونریزی مغزی |

عموماً اکسیژناسیون شریانی کافی می‌باشد. آلکالوز متابولیک خفیف ناشی از بارداری ممکن است به دنبال هیپرونتیلیاسیون تشدید شود. با پیشرفت بیماری، شواهد بالینی و رادیولوژیک ادم ریه نمایان شده و همچنین علائمی مانند کاهش ظرفیت‌پذیری ریه و افزایش شانت خونی داخل ریوی مشاهده خواهد شد. با خروج اریتروسیت‌ها و سلول‌های التهابی از رگ‌ها، فرد دچار ادم بینابینی و آلئولی پیشرونده خواهد شد.

ایده‌آل آن است که آسیب ریه در همین مرحله تشخیص داده شده و در صورت امکان، درمان اختصاصی با توجه به آسیب وارده انجام گیرد. پیشرفت بیماری به سمت نارسایی حاد و تنفسی با علایم دیس‌پنه، تاکی‌پنه و هیپوکسمی مشخص می‌گردد. کاهش مداوم حجم ریه باعث کاهش ظرفیت‌پذیری ریه و افزایش شانت خونی داخل ریوی خواهد شد. در این مرحله می‌توان وجود اختلالاتی منتشر را در سمع ریه شناسایی نمود؛ رادیوگرافی قفسه سینه مشخصاً نشان‌دهنده درگیری دوطرفه ریه می‌باشد (تصویر ۱-۴۷). در این مرحله، در صورت عدم درمان با غلظت‌های بالای اکسیژن دمی و ایجاد فشار مثبت در مجاری هوایی با استفاده از ماسک یا انتوباسیون، آسیب عموماً کشنده خواهد بود. اگر میزان شانت از ۳۰ درصد تجاوز کند، فرد دچار هیپوکسمی شدید و مقاوم و نیز اسیدوز متابولیک و تنفسی خواهد شد؛ این وضعیت می‌تواند به تحریک‌پذیری میوکارد، اختلال عملکرد قلب و ایست قلبی بینجامد.

■ درمان

میزان مرگ و میر ARDS در اثر پیشرفت در زمینه مراقبت بیماری‌های شدید کاهش یافته است (Levy, ۲۰۱۵). توجه به این نکات لازم است: (۱) شناسایی و درمان بیماری‌های طبی و جراحی زمینه‌ای، (۲) به حداقل رساندن اعمال جراحی و عوارضشان، (۳) تجویز پروفیلاکسی علیه ترومبوآمبولی و ریوی، خونریزی گوارشی، اسپیراسیون، و عفونت کاتتر ورید مرکزی، (۴) تشخیص سریع عفونت‌های بیمارستانی، و (۵) فراهم کردن تغذیه کافی.

در آسیب‌های حاد و شدید ریه تلاش می‌شود تا اکسیژناسیون کافی برای بافت‌های محیطی برقرار گردد؛ در همین حین بایستی اطمینان حاصل نمود که مانورهای درمانی

عروق ریز از جمل عروق ریوی رخ می‌دهد و همچنین آسیب به اندوتلیوم آلئول‌ها. رخدادهای فوق سبب افزایش نفوذپذیری عروق ریه، از بین رفتن یا غیرفعال شدن سورفاکتانت، کاهش حجم ریه و شانت عروقی به همراه هیپوکسمی شریانی می‌شوند. سپس فاز فیروپروولیفراتیو معمولاً ۳ تا ۴ روز بعد آغاز شده و تا روز ۲۱م ادامه می‌یابد. در نهایت، فاز فیرووتیک به دنبال ترمیم رخ می‌دهد و علی‌رغم آن، پیش‌آگهی طولانی‌مدت عملکردی ریوی به طور شگفت‌آوری خوب است (Herridge, ۲۰۰۳; Levy, ۲۰۱۵).

■ سیر بالینی

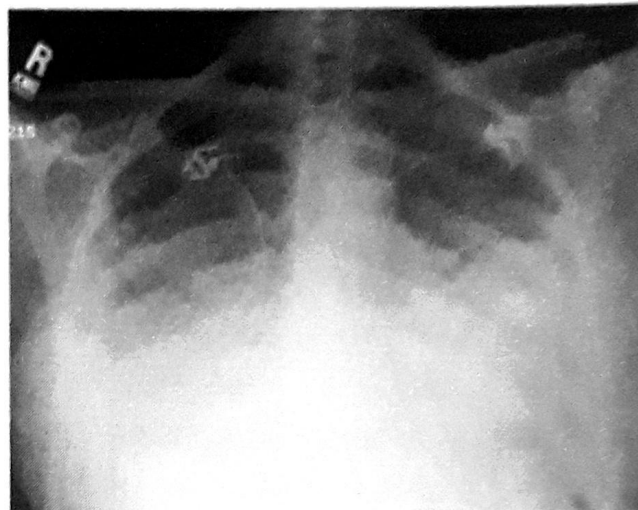
در آسیب‌های ریه، وضعیت بالینی عمدتاً به شدت آسیب، قابلیت فرد جهت جبران آسیب و مرحله بیماری بستگی دارد. به عنوان مثال تا مدتی پس از وارد شدن آسیب اولیه، عموماً به استثنای هیپرونتیلیاسیون، هیچ‌گونه یافته فیزیکی وجود ندارد. در ابتدا

درصد، و فشار مثبت انتهای بازدمی کمتر از ۱۵mmHg. این مسأله کماکان مورد مناقشه است که آیا به دنبال زایمان، اکسیژناسیون مادر بهبود می‌یابد یا خیر (Mallampalli, ۲۰۱۰). در مطالعه‌ای بر روی ۲۹ خانم که تحت تهویه مکانیکی قرار گرفتند، ۱۰ نفر زمانی که زایمان کردند تحت تهویه مکانیکی بودند (Lapinsky, ۲۰۱۵). این موضوع به علت بهبود مختصری در عملکرد تنفسی حدود نیمی از افراد بود، اما عاملی شناسایی نشد که پیامد بهتر را پیش‌بینی کند.

■ تهویه مکانیکی

در برخی بیماران، تهویه غیرتهاجمی یا تهویه با فشار مثبت از طریق ماسک صورت می‌تواند در مراحل اولیه نارسایی ریوی در بعضی بیماران مفید واقع شود (Duarte, ۲۰۱۴). اگر در زنان باردار، احتمال بروز نارسایی تنفسی از احتمال عدم بروز آن بیشتر باشد (و خصوصاً اگر نارسایی تنفسی، قریب‌الوقوع به نظر برسد)، بهتر است که بیمار تحت لوله‌گذاری (انتوباسیون) زودرس قرار گیرد، روش‌های موفق متعددی برای تهویه مکانیکی وجود دارند. در ابتدا حجم جاری $\geq 6 \text{ mL/kg}$ مطلوب است (Levy, ۲۰۱۵؛ Schwaiberg, ۲۰۱۶). تهویه ارتعاشی با فرکانس بالا (HFOV) در ARDS مؤثر نشان داده نشده است (Ferguson, ۲۰۱۳؛ Slutsky, ۲۰۱۳). تهویه به گونه‌ای تنظیم می‌شود که Pao_2 به بالاتر از ۶۰mmHg رسیده و یا آن که سطح اشباع هموگلوبین به ۹۰ درصد یا بالاتر برسد و به علاوه Pao_2 نیز ۳۵ تا ۴۵mmHg باشد. Pao_2 نباید از این سطح پایین‌تر برود، زیرا در این صورت، گردش خون بافتی دچار اختلال می‌گردد (Levinson, ۱۹۷۴).

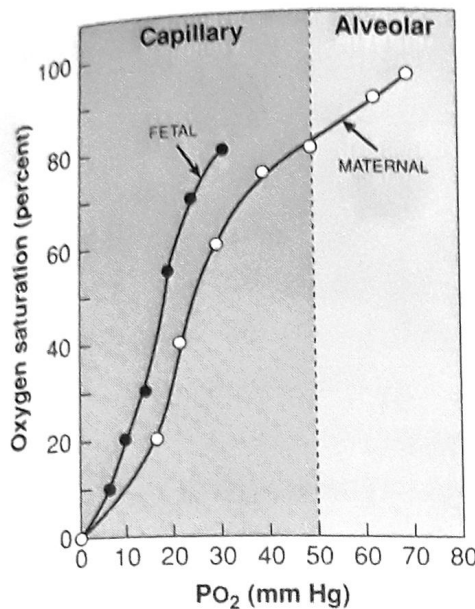
در کل، نرخ مرگ‌ومیر مادرانی که به هر مدت، به تهویه نیاز پیدا می‌کنند ۱۰ تا ۲۰ درصد است. در بررسی انجام شده بر روی ۵۱ زن که تقریباً نیمی از آنها دچار پره‌اکلامپسی شدید بودند، اکثر این بیماران پس از زایمان انتوبه شدند. ۱۱ بیمار در حالی که تحت تهویه قرار داشتند زایمان کردند و شش بیمار بدون اینکه زایمان کنند ترخیص شدند (Jenkins, ۲۰۰۳). دو مورد مرگ در مادران رخ داد که شامل یک زن بود که در اثر عوارض درمان توکولیتیک فوت کرده بود. در دو گزارش دیگر، نرخ مرگ‌ومیر مادران ۱۰ تا ۲۵ درصد بود (Chen, ۲۰۰۳؛ Lapinsky, ۲۰۱۵؛ Schneider, ۲۰۰۳). هیچ یک از تحقیقات فوق حاکی از بهبود پیش‌آگهی مادر به دنبال زایمان نبود.



تصویر ۱-۴۷ رادیوگرافی قدامی- خلفی قفسه سینه از یک زن باردار در سه ماهه دوم. در تصویر، کدورت دوطرفه قابل توجه جنب و بارانشیم ریه مشهود است؛ این کدورت ناشی از سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) می‌باشد.

باعث تشدید آسیب ریوی نخواهند شد. افزایش تحویل اکسیژن قاعده‌تاً بایستی با افزایش برداشت اکسیژن توسط بافت‌ها همراه باشد، اما سنجش این امر دشوار است. تزریق خون و کریستالوئیدهای داخل وریدی جهت حمایت از گردش خون سیستمیک، امری ضروری است. مؤسسه ملی قلب، ریه و خون (۲۰۰۶) با انجام یک کارآزمایی تصادفی به این نتیجه رسید که جایگذاری کاتتر در شریان ریوی باعث بهبود پیش‌آگهی فرد نمی‌شود. از آن جایی که سپسیس از علل شایع آسیب ریه محسوب می‌شود، در صورت عفونت، از درمان ضد میکروبی شدید و دبریدمان بافت‌های نکروتیک استفاده می‌گردد. با اصلاح آنمی می‌توان تحویل اکسیژن را به نحو قابل توجهی بهبود بخشید (هر گرم هموگلوبین در صورتی که به میزان ۹۰ درصد اشباع شده باشد، ۱/۲۵mL اکسیژن را حمل می‌نماید). در مقابل، افزایش Po_2 شریانی از ۱۰۰mmHg به ۲۰۰mmHg، باعث می‌شود تا انتقال اکسیژن توسط هر ۱۰۰ میلی‌لیتر خون تنها به میزان ۰/۱mL افزایش یابد.

اهداف مورد نظر در جریان مراقبت از زنان مبتلا به آسیب‌های شدید ریه عبارتند از: رسیدن به Pao_2 ۶۰ میلی‌متر جیوه یا اشباع ۹۰ درصد در محتوای اکسیژن‌دهی کمتر از ۵۰



تصویر ۲-۴۷ منحنی تفکیک اکسی-هموگلوبین. فشار اکسیژن (P_{aO_2}) در آلوئل‌های ریه بیشتر از مویرگ‌های بافتی است؛ از این رو، حداکثر اشباع هموگلوبین، در آلوئل‌های ریه مشاهده می‌شود. توجه داشته باشید که صرف نظر از فشار اکسیژن، هموگلوبین جنین مقدار بیشتری از اکسیژن را در مقایسه با هموگلوبین بالغین حمل می‌کند، که به صورت درصد اشباع نشان داده می‌شود.

نشانگر منحنی تفکیک اکسیژن مربوط به محیط بافتی-مویرگی می‌باشد. شیف‌ت منحنی، بخش شیب‌دار را بیش از سایر نقاط متأثر می‌سازد؛ این مسأله بدین خاطر است که شیف‌ت منحنی، تحویل اکسیژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. شیف‌ت منحنی به سمت راست با کاهش میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن و در نتیجه افزایش تبادل اکسیژن بین بافت و مویرگ همراه است؛ عواملی که باعث شیف‌ت منحنی به سمت راست می‌شوند عبارتند از: هیپرکاپنی، اسیدوز متابولیک، تب و افزایش غلظت $2,3\text{-DPG}$ دی‌فسفوگلیسرآت. در جریان بارداری، غلظت $2,3\text{-DPG}$ دی‌فسفوگلیسرآت موجود در گلبول‌های قرمز، حدود ۳۰ درصد افزایش می‌یابد. این مسأله موجب تسهیل تحویل اکسیژن به جنین و بافت‌های محیطی مادر می‌گردد.

میل ترکیبی هموگلوبین جنین به اکسیژن، در مقایسه با هموگلوبین بالغین بالاتر است. همان‌گونه که در تصویر ۲-۴۷

فشار انتهایی بازدمی مثبت

در آسیب‌های شدید ریه و نیز مواردی که میزان شانت داخل ریوی بالاست، ممکن است برقرار نمودن اکسیژناسیون کافی با فشارهای تهویه‌ای معمول (حتی با اکسیژن ۱۰۰ درصد) مقدور نباشد. فشار انتهایی بازدمی مثبت عموماً می‌تواند از طریق باز گرداندن آلوئل‌های کلاپس شده به چرخه، میزان شانت را کاهش دهد. سطوح پایین فشار مثبت (۵ تا ۱۵ میلی‌متر جیوه) را اغلب می‌توان با اطمینان خاطر مورد استفاده قرار داد. در سطوح بالاتر، مختل شدن بازگشت وریدی سمت راست (right-sided) می‌تواند کاهش برون‌ده قلب، کاهش خون‌رسانی به رحم و جفت، اتساع بیش از حد آلوئل‌ها، کاهش ظرفیت‌پذیری (کمپلیانس) ریه و ترومای فشار^۱ را به دنبال داشته باشد (Schwaiberg, ۲۰۱۶؛ Slutsky, ۲۰۱۳).

اکسیژناسیون غشایی خارج بدنی^۲ (ECMO)

همان‌طور که در فصل ۳۳ بحث شد، اکسیژناسیون غشایی خارج بدنی (ECMO) با موفقیت در سندرم آسپیراسیون مکنونیوم نوزادی مورد استفاده قرار گرفته است. مشاهدات اولیه نشان داده است که این درمان در بالغین نیز می‌تواند مفید باشد (Brodie, ۲۰۱۱؛ Levy, ۲۰۱۵؛ Peek, ۲۰۰۹). ECMO در زنان باردار مورد استفاده قرار گرفته است. در یک مطالعه، ۱۲ زن مبتلا به نارسایی ریوی ناشی از آنفلوآنزا تحت درمان با ECMO قرار گرفتند و از میان چهار مرگ رخ داده در مادران، سه مورد ناشی از خونریزی مرتبط با داروهای ضد انعقاد بودند (Nair, ۲۰۱۱). در سایر گزارشات، مدت زمان حمایت تنفسی در چهار بیماری که زنده ماندند، ۲ تا ۲۸ روز بود (Cunningham, ۲۰۰۶). در بررسی ۲۹ زن باردار درمان شده، ۸۰ درصد موارد به علت ARDS بود، و میزان مرگ و میر پری ناتال و مادری ۲۸ درصد گزارش شد (Anselmi, ۲۰۱۵). جوانب تکنیکی ECMO اخیراً توسط Bacchetta و Brodie (۲۰۱۱) مورد بررسی قرار گرفته است.

اکسیژن‌رسانی جنین

میزان تمایل ملکول هموگلوبین جهت رهاسازی اکسیژن، با منحنی تفکیک اکسی-هموگلوبین نشان داده می‌شود. (تصویر ۲-۴۷). به منظور اهداف بالینی، این منحنی را می‌توان به دو بخش تقسیم نمود؛ بخش فوقانی، نشانگر منحنی تفکیک اکسیژن مربوط به محیط آلوئولی-مویرگی بوده و بخش تحتانی،

1- barotrauma

2- extracorporeal membrane oxygenation

قرار گرفته‌اند (۲۰۱۲).

■ نتایج طولانی‌مدت

هیچ مطالعه طولانی‌مدت پیگیری بر روی زنان باردار که مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی بوده و بهبود پیدا کرده‌اند انجام نشده است. در بیماران غیر باردار، خطر اختلال عملکرد گلوبال شناختی در ۳ و ۱۲ ماهگی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (Pandharipande, ۲۰۱۳). داده‌های حاصل از بیماران غیر باردار نشان می‌دهد که یک فاصله زمانی ۱ تا ۲ ساله پیش از بازگشت به فعالیت طبیعی ریه وجود دارد. در یک مطالعه پیگیری ۵ ساله، Herridge و همکاران (۲۰۱۱) گزارش نمودند که عملکرد ریوی طبیعی بوده اما محدودیت قابل توجه در فعالیت‌های ورزشی، عوارض فیزیکی و روانی، کاهش کیفیت فیزیکی زندگی و افزایش هزینه‌های مرتبط با استفاده از مراقبت‌های بهداشتی رخ داده است.

سندرم سپسیس

سندرم سپسیس به دنبال نوعی پاسخ التهابی سیستمیک به باکتری‌ها یا محصولات فرعی آنها (مانند اندوتوکسین‌ها یا اگزوتوکسین‌ها) بروز می‌نماید. شدت سندرم سپسیس بسیار متغیر است و در یک طیف قرار دارد (تصویر ۳-۴۷). براساس CDC (مراکز کنترل و پیشگیری بیماری)، سپسیس عامل ۶/۲ درصد از مرگ‌های ناشی از بارداری در ایالات متحده از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۳ می‌باشد (Greanga, ۲۰۱۷). سپسیس همچنین عامل مهم مرگ و میر مادری در میشیگان و انگلستان است (Bauer, ۲۰۱۵; Mohamed-Ahmed, ۲۰۱۵; Nair, ۲۰۱۵).

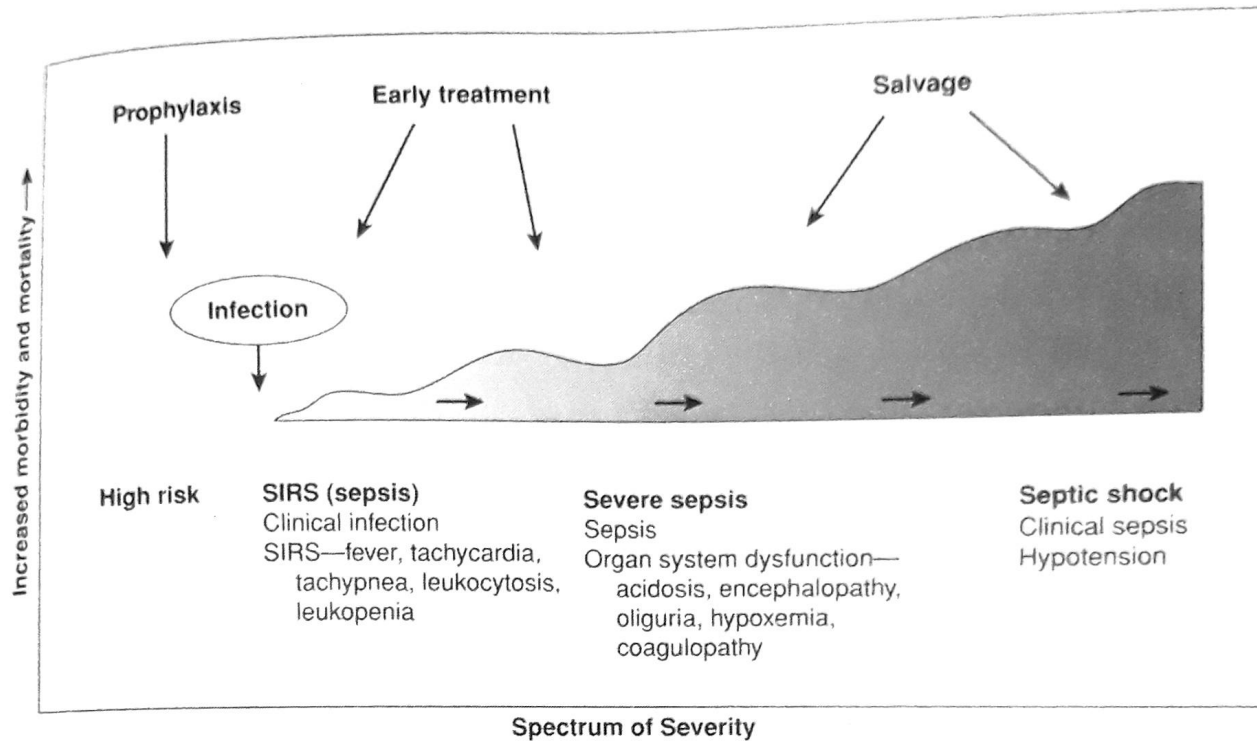
شایع‌ترین عفونت‌هایی که موجب بروز سندرم سپسیس در دوران بارداری می‌شوند عبارتند از: پیلونفریت (فصل ۵۳)، کوریوآمینیوت و سپسیس نفاسی (فصل ۳۷)، سقط عفونی (فصل ۱۸) و فاشیت نکروزان (فصل ۳۷). میزان مرگ‌ومیر در بیماران غیرباردار مبتلا به سپسیس شدید ۲۰ تا ۳۵ درصد و در شوک سپتیک ۴۰ تا ۶۰ درصد است (Angus, ۲۰۱۳; Munford, ۲۰۱۵). میزان مرگ و میر ناشی از شوک در بارداری ۳۰ درصد گزارش شده است (Mabie, ۱۹۹۷; Snyder, ۲۰۱۳). خطر

مشاهده می‌کنند، منحنی مربوط به هموگلوبین جنین در سمت چپ منحنی مربوط به هموگلوبین بالغین قرار می‌گیرد. برای آن که سطح اشباع هموگلوبین در مادر به ۵۰ درصد برسد، Pao_2 بایستی ۲۷mmHg باشد، حال آن که این میزان در جنین تنها ۱۹mmHg است. در شرایط فیزیولوژیک نرمال، جنین به طور پیوسته در بخش تفکیک (یا بافتی) منحنی قرار دارد. حتی در صورت ابتلای مادر به بیماری‌های ریوی شدید (که سطح Pao_2 بسیار پایین است) تحویل اکسیژن به بافت‌های جنین در اولویت قرار دارد. نمونه دیگر این مسئله در زنان بارداری که در ارتفاعات بالا زندگی می‌کنند دیده می‌شود. با وجود آن که در ارتفاعات بالا، Pao_2 مادر تنها ۶۰mmHg است، اما Pao_2 جنین معادل مقادیری است که در سطح دریا مشاهده می‌گردد (Subrevilla, ۱۹۷۱).

مایعات داخل وریدی

علی‌رغم اینکه میزان مرگ‌ومیر مرتبط با مایع‌درمانی محافظه‌کارانه و مایع‌درمانی آزادانه مشابه یکدیگرند، اما مایع‌درمانی محافظه‌کارانه با تهویه مکانیکی به مدت کمتری مرتبط است (Wiedemann, ۲۰۰۶). برخی از تغییرات فیزیولوژیک دوران بارداری می‌توانند خطر آدم ناشی از افزایش نفوذپذیری^۱ را به دنبال مایع‌درمانی افزایش دهند. فشار انکوتیک کلونیدی (COP) برحسب غلظت آلبومین سرم تعیین می‌گردد؛ به ازای هر گرم آلبومین در دسی‌لیتر، حدود ۶mmHg فشار ایجاد می‌شود. همان‌گونه که در فصل ۴ عنوان شد، غلظت آلبومین سرم در دوران بارداری کاهش می‌یابد. این مسئله موجب می‌شود که فشار انکوتیک کلونیدی، از ۲۸mmHg در زنان غیرباردار به ۲۳mmHg در زمان ترم و ۱۷mmHg در دوران نفاس برسد (Benedetti, ۱۹۷۹; Dennis, ۲۰۱۲). در پرماکلامپسی، به علت فعال شدن اندوتلیوم، آلبومین از داخل عروق خارج شده و سطح آلبومین سرم کاهش می‌یابد. در نتیجه، فشار انکوتیک در دوره پیش از زایمان، تنها ۱۶mmHg و دوره پس از زایمان تنها ۱۴mmHg خواهد بود (Zinaman, ۱۹۸۵). تغییرات ذکر شده، شیب فشار انکوتیک کلونیدی افشار گوه‌ای^۱ را عمیقاً تحت تأثیر قرار می‌دهد. در حالت طبیعی، این شیب از ۸mmHg بیشتر است؛ زمانی که شیب مذکور به ۴mmHg یا کمتر برسد، خطر آدم ریه افزایش می‌یابد. در این زنان، تجویز آلبومین نسبت به انفوزیون کریستالوئید، هیچ مزیتی ندارد (Uhlig, ۲۰۱۴). ارتباطات مذکور اخیراً توسط Solnordal و Dennis مورد بررسی

1- colloid oncotic pressure/wedge pressure gradient



تصویر ۳-۴۷ سندرم سپسیس با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) - که در واکنش به عفونت ایجاد می‌شود - آغاز شده و ممکن است به سمت شوک سپتیک پیشرفت کند.

لگنی عموماً چندمیکروبی^۱ می‌باشند، اما باکتری‌هایی که موجب بروز فرم شدید سندرم سپسیس می‌گردند اغلب انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده اندوتوکسین هستند؛ از این میان، شایع‌ترین عامل اشریشیاکولی می‌باشد (Echenbach, ۲۰۱۵). سایر عوامل بیماری‌زا در لگن عبارتند از: استرپتوکوک‌های هوازی و بی‌هوازی، گونه‌های باکترئید، و گونه‌های کلاستریدیم. برخی سوش‌های استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک گروه A و استافیلوکوک اورئوس از جمله (سوش‌های مقاوم به متی‌سیلین اکتسابی از جامعه [CA-MRSA])، سوپر آنتی‌ژنی تولید می‌کنند که سلول‌های T را فعال کرده و به سرعت تمام خصوصیات سندرم سپسیس را بوجود آورند؛ این حالت، سندرم شوک توکسیک نامیده می‌شود (Moellering, ۲۰۱۱؛ Soper, ۲۰۱۱). این اختلال به تفصیل در فصل ۳۷ بحث شده است.

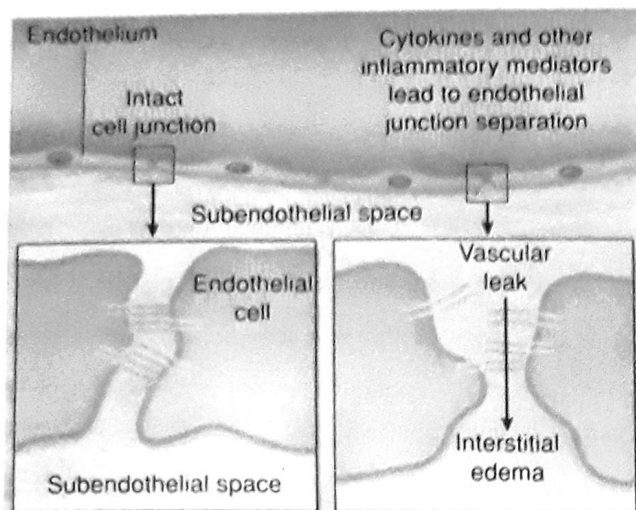
تعدادی از اگزوتوکسین‌های قوی نیز می‌توانند باعث بروز فرم شدید سندرم سپسیس شوند؛ از این دسته می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: اگزوتوکسین‌های کلاستریدیم پرفرانزس یا سوردلی، TSST-1 (توکسین شوک توکسیک -۱) استافیلوکوک

مرگ‌ومیر مادری ناشی از سپسیس به طور قابل توجهی کمتر از حد واقعی تخمین زده می‌شود (Bauer, ۲۰۱۵؛ Chebbo, ۲۰۱۶؛ Mohamed-Ahmed, ۲۰۱۵).

■ اتیوپاتوزنز

بیشتر آنچه در مورد پاتوزنز سپسیس می‌دانیم، از مطالعه بر روی لیپوپلی ساکارید (LPS یا اندوتوکسین) حاصل شده است (Munford, ۲۰۱۵). نیمه لیپید A، به سلول‌های تک هسته‌ای خون متصل است، درونی شده و رها شدن میانجی‌گری‌ها و مجموعه‌ای از آشفتگی‌های پیچیده پایین دست را تحریک می‌کند. جوانب بالینی سندرم سپسیس هنگامی تظاهر می‌کند که سیتوکین‌های دارای اثرات اندوکراین، پاراکراین و اتوکراین، آزاد می‌شوند (Angus, ۲۰۱۳؛ Singer, ۲۰۱۶).

علی‌رغم اینکه سندرم سپسیس در زنان باردار در اثر پاتوزن‌های مختلفی رخ می‌دهد، اکثر موارد توسط گروه کوچکی از آنها بروز می‌کنند. به طور مثال، پیلونفریت عارضه‌دار دوران بارداری که در اثر گونه‌های اشریشیاکولی و کلبسیلا رخ می‌دهد. معمولاً با باکتری‌می و سندرم سپسیس مرتبط است (Cunningham, ۱۹۸۷؛ Snyder, ۲۰۱۳). هرچند عفونت‌های



تصویر ۴-۴۷ نفوذپذیری اندوتلیال. حد فاصل طبیعی بین سلول‌های اندوتلیال در سمت چپ تصویر نشان داده شده است. سیتوکین‌ها و سایر واسطه‌های التهابی، اتصالات سلولی را سست کرده و سبب بروز نشت ریز عروقی می‌شوند (سمت راست).

■ تظاهرات بالینی

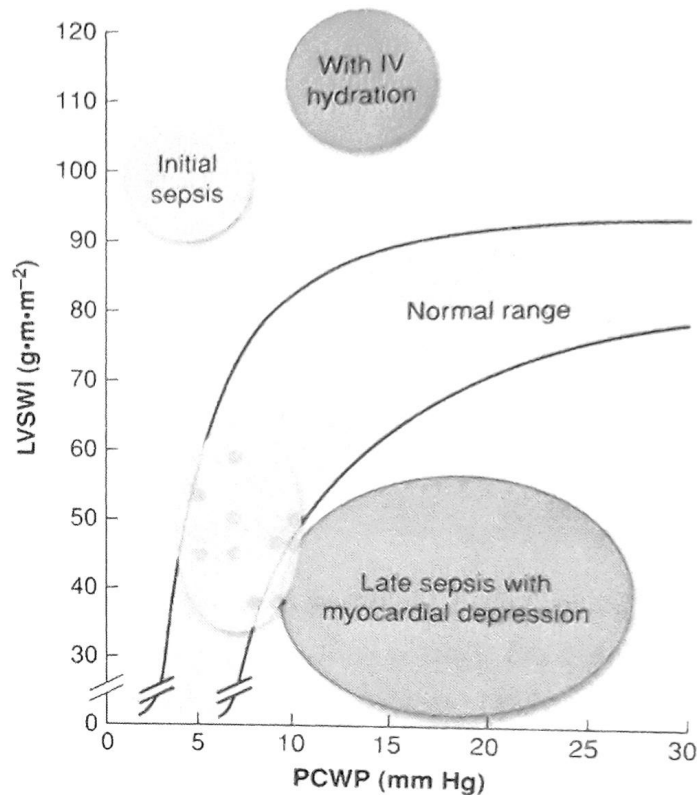
سندرم سپسیس تظاهرات بالینی بی‌شماری دارد که حداقل بخشی از آنها به میکروارگانیزم خاص مهاجم و اندوتوکسین یا اگزوتوکسین اختصاصی آن بستگی دارند. برخی از اثرات عمومی LPS به شرح ذیل است:

۱. سیستم عصبی مرکزی: گیجی، خواب‌آلودگی، کوما، پرخاشگری، تب یا هیپوکسمی
۲. قلبی عروقی: تاکی‌کاردی، افت فشارخون
۳. ریوی: تاکی‌پنه، شانت شریانی وریدی به همراه دیس‌اکسی (dysoxia) و هیپوکسمی، ارتشاحات اگزوداتیو ناشی از آسیب اندوتلیال - آلوئولی، پرفشاری خون ریوی
۴. گوارشی: گاستروانتریت (تهوع، استفراغ و اسهال)، نکروز هیپاتوسلولار (زردی، هاپرگلیسمی)
۵. کلیوی: الیگوری پره‌رنال، آسیب حاد کلیه
۶. خونی: لکوسیتوز یا لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، فعال شدن سیستم انعقادی به همراه انعقاد داخل عروقی منتشر
۷. درون‌ریز: هیپرگلیسمی، نارسایی آدرنال
۸. پوستی: اکروسیانوز، اریترودرمی، بول، گانگرن انگشتان

اورتوس، و اگزوتوکسین شبه شوک توکسیک^۱ استرپتوکوک‌های باهمولیتیک گروه A (Daif, ۲۰۰۹; Soper, ۲۰۱۱). این اگزوتوکسین‌ها باعث نکروز وسیع و سریع و گانگرن بافت‌ها (خصوصاً در رحم پس از زایمان) شده و ممکن است باعث کلاپس شدید قلبی-عروقی و مرگ مادر شوند (Nathan, ۱۹۹۳; Sugiyama, ۲۰۱۰). در مروری که متعاقباً انجام شد، میزان مرگ‌ومیر مادران در اثر این عفونت‌ها ۵۸ درصد بود (Yamada, ۲۰۱۰).

بنابراین عوارض سندرم سپسیس با نوعی از پاسخ التهابی آغاز می‌شود که هدف آن، اگزوتوکسین‌ها و اندوتوکسین‌های باکتریایی می‌باشد (Angus, ۲۰۱۳). اگزوتوکسین‌ها، اندوتوکسین‌ها و سایر توکسین‌ها با تحریک سلول‌های CD4 T و لکوسیت‌ها باعث تولید ترکیبات پیش‌التهابی (از جمله فاکتور نکروز توموری α [TNF- α])، برخی اینترلوکین‌ها، سیتوکین‌های دیگر، پروتئازها، عوامل اکسیدان و برادی‌کینین می‌گردند که به بروز «طوفان سیتوکینی» منجر می‌شوند (Russell, ۲۰۰۶). سپس تعداد بسیار زیادی واکنش سلولی روی می‌دهد که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: تحریک تولید ترکیبات پیش‌التهابی و ضدالتهابی، فعال شدن عوامل پیش‌انعقادی، فعال شدن ژن‌ها، تنظیم گیرنده‌ها و سرکوب سیستم ایمنی (Filbin, ۲۰۰۹; Moellering, ۲۰۱۱). به علاوه احتمال دارد که IL-6 موجب سرکوب عملکرد میوکارد شود (Pathan, ۲۰۰۴).

پاسخ پاتوفیزیولوژیکی که در مقابل این آبشار بروز می‌کند، شامل وازودیلاتاسیون انتخابی و توزیع نامناسب جریان خون است. تجمع پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها باعث انسداد مجاری مویرگی می‌گردد. آسیب اندوتلیوم عروق موجب نشت شدید از مویرگ‌ها و تجمع مایع در بافت بینابینی می‌شود (تصویر ۴-۴۷). بسته به شدت آسیب و پاسخ التهابی، طیفی از علایم بالینی مشاهده می‌گردد (تصویر ۳-۴۷). سندرم بالینی با نشانه‌های خفیف سپسیس ناشی از عفونت آغاز می‌شود و به شوک سپتیک که به صورت افت فشارخون که به هیدراتاسیون داخل وریدی پاسخ نمی‌دهد تعریف می‌گردد، خاتمه می‌یابد. در مراحل اولیه، شوک بالینی عمده‌تاً حاصل کاهش مقاومت عروق سیستمیک است که به طور کامل از طریق افزایش برون‌ده قلب جبران نشده باشد. کاهش پرفیوژن باعث بروز اسیدوز لاکتیک، کاهش برداشت اکسیژن توسط بافت‌ها و اختلال عملکرد اعضای انتهایی که شامل آسیب حاد ریه و کلیه می‌باشند، می‌گردد.



تصویر ۴۷-۵ اثرات همودینامیک سندرم سپسیس. مقادیر مربوط به زنان طبیعی در زمان ترم به صورت نقطه نشان داده شده‌اند. در مراحل ابتدایی سپسیس، برون‌ده قلبی بالا و مقاومت عروقی پایین است. به دنبال احیا با مایعات، برون‌ده قلبی بیشتر افزایش می‌یابد، اما فشار هیدرولیک مویرگی نیز افزایش پیدا می‌کند. با ادامه یافتن سپسیس، ممکن است سرکوب میوکارد رخ داده و فشار هیدرولیک مویرگی بیشتر افزایش یابد. کاهش فشار انکوتیک پلاسما (آلبومین سرم گرم) $\times 6 \text{ mmHg}$ به تجمع مایع بینابینی ریه و نشت اندو/اپی تلیال کمک می‌کند و سبب تجمع مایع در آلئول‌ها می‌شود. LVSWI: اندکس کار ضربه‌ای بطن چپ؛ PCWP: فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریوی.

بنابراین، علی‌رغم اینکه نشت مویرگی در ابتدا باعث هیپوولمی می‌گردد، چنانچه در این مرحله، حجم خون در گردش از طریق تجویز کریستالوئیدهای وریدی حفظ شود، سپسیس با برون‌ده قلبی بالا و مقاومت پایین عروق سیستمیک همراه خواهد بود (تصویر ۴۷-۵). همزمان، هیپرتانسیون ریوی نیز بروز خواهد نمود و علی‌رغم برون‌ده قلبی بالا، سپسیس شدید سبب سرکوب میوکارد می‌شود (Munford, ۲۰۱۵; Ognibene

۱۹۸۸). این مرحله اغلب فاز گرم^۱ شوک سپتیک خوانده می‌شود. این یافته‌ها شایع‌ترین تظاهرات قلبی-عروقی سپسیس اولیه به شمار می‌روند، اما ممکن است برخی از یافته‌های بالینی یا آزمایشگاهی که در بالا فهرست شده‌اند نیز همراه آنها دیده شوند. پاسخ به مایع‌درمانی ابتدایی پروگنوستیک است. در این مرحله، اکثر زنان باردار مبتلا به سپسیس در مراحل ابتدایی، به خوبی به احیای مایعات، درمان ضد میکروبی شدید و (در صورت وجود اندیکاسیون) برداشت بافت عفونی پاسخ می‌دهند. در مقابل چنانچه افت فشارخون به دنبال انفوزیون شدید مایعات اصلاح نشود، پیش‌آگهی بدتر خواهد بود. در این نقطه اگر بیمار به عوامل β -آدرنرژیک اینوتروپیک پاسخ ندهد، موارد ذیل مطرح خواهند شد: خروج شدید مایعات از عروق به داخل فضای خارج سلولی که به درمان پاسخ نداده و با نارسایی عروقی همراه است، تضعیف شدید میوکارد و یا هر دو. اولیگوری و تنگی مداوم عروق محیطی مشخصه مرحله دوم (یا فاز سرد^۲) شوک سپتیک است. در این مرحله، بقای بیمار نامحتمل است. تداوم اختلال عملکرد کلیوی، ریوی و مغزی علی‌رغم اصلاح هیپوتانسیون، نشانه‌ای دیگر از پیش‌آگهی بد است (Angus, ۲۰۱۳; Chebbo, ۲۰۱۶). در صورت بروز نارسایی در هر یک از دستگاه‌ها، خطر متوسط مرگ‌ومیر حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد افزایش می‌یابد. در صورت درگیری هر سه دستگاه، خطر مرگ‌ومیر به ۷۰ درصد می‌رسد (Martin, ۲۰۰۳; Wheeler, ۱۹۹۹).

■ درمان

در سال ۲۰۰۴، یک مجمع بین‌المللی برنامه "مبارزه برای افزایش بقا در سپسیس" را معرفی نمود (Dellinger, ۲۰۱۳). سنگ بنای این طرح، درمان هدفمند زودرس^۳ نامیده شد. این برنامه بر تشخیص فوری عفونت باکتریایی و پایش دقیق علایم حیاتی و جریان ادرار تأکید می‌ورزد. هنوز جای بحث دارد که تأسیس این پیش‌نویس، میزان بقا را بهبود بخشیده است یا خیر (محققان ARISE, ۲۰۱۴; Mouncey, ۲۰۱۵; محققان Pro CESS, ۲۰۱۴). مجموعه‌هایی از سیستم‌های آگاه‌سازی زود هنگام در زنان و زایمان، به جمع‌بندی‌های مشابهی رسیده‌اند (Edwards, ۲۰۱۵; Mhyve, ۲۰۱۴; Albright و همکاران, ۲۰۱۷) امتیاز سپسیس در زنان و زایمان را اعتباربخش کرده‌اند

2- cold phase

1- warm phase

3- early goal-directed management

براساس منبع عفونت انتخاب می‌شوند. پس از اخذ کشت‌های مناسب از خون، ادرار و اگزوداهایی که با فلور طبیعی بدن آلوده نشده‌اند، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف با حداکثر دوز تجویز می‌گردند. در سپسیس شدید، پوشش تجربی^۲ مناسب باعث بهبود بقای فرد خواهد شد (Barochia, ۲۰۱۰؛ MacArthur, ۲۰۰۴). پیلونفریت حاد همان‌طور که در فصل ۵۳ بحث شد در اثر انتروباکتریاسه ایجاد می‌شود. پوشش تجربی (empiric) با رژیم‌هایی مانند آمپی‌سیلین به اضافه جنتامایسین به اضافه کلیندامایسین، برای عفونت‌های لگنی کفایت می‌کند (فصل ۳۷). احتمال عفونت زخم یا سایر بافت‌های نرم با استافیلوکوک اورئوس مقام به متی‌سیلین روزبه‌روز در حال افزایش است و بنابراین وانکومایسین به درمان افزوده می‌شود (Klevens, ۲۰۰۷؛ Rotas, ۲۰۰۷). در زنان مبتلا به سقط عفونی، اسمیر رنگ‌آمیزی گرم^۳ در شناسایی گونه‌های کلستریدیوم یا ارگانیسم‌های استرپتوکوک گروه A کمک‌کننده است. این امر در مورد عفونت‌های عمقی فاشیا نیز صادق است.

درمان جراحی

تداوم سپسیس می‌تواند باعث مرگ شود؛ دبریدمان بافت نکروتیک یا درناژ ماده چرکی ضروری است. (Nelson, ۲۰۱۵؛ Pacheco, ۲۰۱۴). علل اصلی سپسیس در مامایی عبارتند از سقط عفونی، پیلونفریت و عفونت‌های لگنی دوران نفاس که شامل عفونت پارگی‌های پرینه یا برش‌های هیستروتومی یا لاپاروتومی می‌باشند. در سقط عفونی، می‌بایست محتویات رحم به سرعت از طریق کورتاژ (که در فصل ۱۸ توضیح داده شده است) برداشته شوند. هیستروکتومی ندرتاً اندیکاسیون دارد، مگر در صورت بروز گانگرن.

در زنان مبتلا به پیلونفریت، تداوم سپسیس باید ذهن را به سمت انسداد ناشی از سنگ یا آبسه و فلگمون داخل کلیوی یا پری‌نفریک متوجه سازد. جهت تشخیص انسداد و سنگ می‌توان از سونوگرافی کلیه یا پیلوگرافی تک تصویری (one-shot) استفاده نمود، حال آن که جهت تشخیص آبسه یا فلگمون، CT اسکن می‌تواند مفید واقع شود. در صورت وجود انسداد، جایگذاری کاتتر در حالب، نفروستومی از راه پوست، یا جراحی تجسسی پهلوها می‌تواند باعث نجات جان فرد شود (فصل ۵۳).

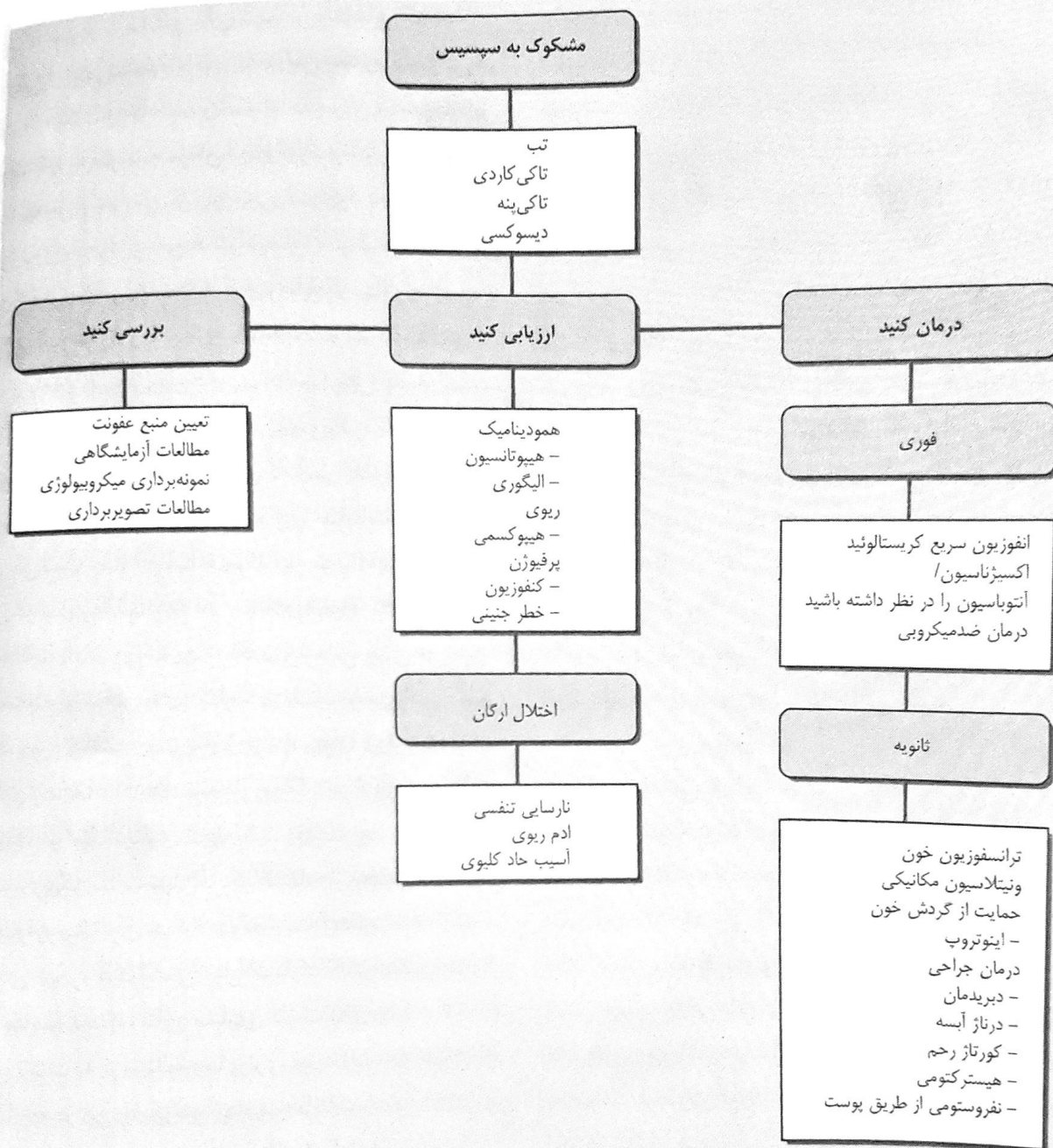
تا ریسک بستری در ICU را برای سپسیس شناسایی کنند. یکی از الگوریتم‌های مربوط به درمان سندرم سپسیس در تصویر ۴۷-۶ نشان داده شده است. تا حد امکان سه مرحله این الگوریتم باید به صورت همزمان انجام گیرند و عبارتند از بررسی منبع سپسیس و عوارض آن، ارزیابی عملکرد قلبی ریوی و درمان فوری. مهم‌ترین مرحله در درمان سپسیس، انفوزیون سریع ۲ لیتر و گاهی اوقات ۴ تا ۶ لیتر مایع کریستالوئید است تا پرفیوژن کلیه در زنان با بیماری شدید حفظ گردد (Vincent, ۲۰۱۳). به‌طور هم‌زمان داروهای ضد میکروبی وسیع‌الطیف مناسب شروع می‌شوند. به دلیل نشت مویرگی، غلظت خون افزایش می‌یابد. بنابراین، در صورتی که آنمی همراه با سپسیس شدید وجود داشته باشد، خون هم‌زمان با مایعات کریستالوئید تجویز می‌شود. حفظ غلظت هموگلوبین $\geq 9\text{g/dL}$ ، پیامدهای بهتری در مقایسه با $\geq 7\text{g/dL}$ نداشت (Holst, ۲۰۱۴). با این حال، غلظت بالاتر موجب بهبود اکسیژن‌رسانی جنین می‌شود.

استفاده از محلول‌های کلوتیدی نظیر هیدروکسی اتیل استارک مورد مناقشه است و ما هم استفاده از آن را توصیه نمی‌کنیم (Angus, ۲۰۱۳؛ Ware, ۲۰۰۰). در کارآزمایی بالینی اخیر که در اسکاندیناوی انجام شد، مقایسه هیدروکسی اتیل استارک با رینگر استات نشان داد که استفاده از محلول نشاسته‌ای با مرگومیر بالاتری همراه بوده است (Perner, ۲۰۱۲). در مطالعه‌ای دیگر، هیدروکسی اتیل استارک ۶ درصد با نرمال سالین مقایسه شد که، نتایج مشابهی داشت (Myburgh, ۲۰۱۲). آلبومین نسبت به کریستالوئیدها برتری ندارد (Caironi, ۲۰۱۴). چنانچه در پی جایگزینی تهاجمی مایعات، برون‌ده ادراری سریعاً به حداقل ۳۰ (و ترجیحاً به ۵۰) میلی‌لیتر در ساعت نرسد و به علاوه، سایر نشانگرهای بهبود پرفوزیون نیز مشاهده نشوند، تجویز داروهای وازواکتیو بایستی مد نظر قرار گیرد (Pacheco, ۲۰۱۴). در مواردی که نارسایی کلیوی یا تنفسی نیز به عوارض سپسیس اضافه شده باشند، نرخ مرگومیر بالا خواهد بود. در سپسیس شدید، آسیب سلول‌های اندوتلیوم مویرگ‌های ریه و اپی‌تلیوم آلوئل‌ها باعث پرآب شدن آلوئل‌ها^۱ و ادم ریه خواهد شد. حتی در مواردی که فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریه طبیعی یا پایین است نیز ممکن است این حالت روی دهد، همانند سندرم دیسترس حاد که در ابتدای این فصل بحث شد و در تصویر ۴۷-۱ نشان داده شده است.

داروهای ضد میکروبی وسیع‌الطیف به صورت تجربی و

1- alveolar flooding
3- gram-stained smear

2- empiric

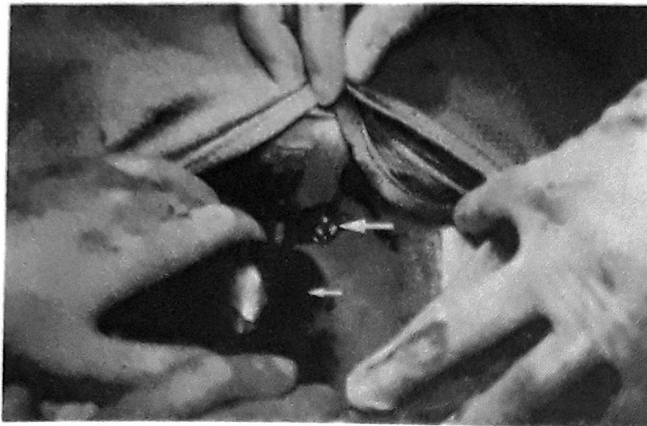


تصویر ۶-۴۷ الگوریتم ارزیابی و درمان سندرم سپسیس. انجام اقدامات سریع و تهاجمی جهت حصول موفقیت ضروری است. تا حد امکان، سه مرحله ارزیابی، بررسی و درمان فوری بایستی به طور همزمان انجام گیرند.

استرپتوکوک های β - همولیتیک گروه A یا عفونت های کلسترییدیایی رخ می دهد (Soper، ۲۰۱۱؛ Sugiyama، ۲۰۱۰، Yamada، ۲۰۱۰). یافته های بالینی بیمارانی که دچار بیماری زودرس می شوند در جدول ۶-۴۷ فهرست شده اند. میزان مرگ و میر در زنان دچار گانگرن همان طور که در تصویر ۷-۴۷ نشان داده شده است بالا می باشد و هیستریکتومی سریع جان بیمار را نجات می دهد (Mabie، ۱۹۹۷؛ Nathan، ۱۹۹۳). طی

CT یا MRI در شناسایی فلگمون یا آبه کمک کننده خواهد بود.

عفونت های نفاسی. اکثر موارد سپسیس نفاسی، در اولین روزهای پس از زایمان ظاهر می نمایند و درمان با داروهای ضد میکروبی داخل وریدی بدون دبریدمان بافتی معمولاً درمانی است. حداقل سه استثناء وجود دارد. اولین استثناء، میونکروز رحمی ماسیو است که در اثر



تصویر ۴۷-۷ یک مورد مهلک از عفونت نفاسی با پیوژن‌های استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A؛ عفونت باعث گانگرن رحم، سندرم سپسیس شدید و مرگ مادر شده است. پیکان نشان‌دهنده مناطق گانگرنه و بیرون‌زده رحم هستند.

نکروز، جداشدگی محل برش رحم و پریتونیت شدید هستند که ممکن است به سپسیس بیانجامند (فصل ۳۷). بنابراین زنانی که به دنبال زایمان سزارین مشکوک به پریتونیت باشند، می‌بایست به دقت از نظر نکروز محل برش رحم یا پرفوراسیون روده بررسی شوند. این عفونت‌ها در مقایسه با عفونت‌های نکروزان استرپتوکوک گروه A کمتر تهاجمی‌اند و در دوران پس از زایمان دیرتر رخ می‌دهند. CT اسکن شکم یا لگن وقوع هر یک از این عفونت‌ها را نشان می‌دهند. در صورت شک به هر یک از این عفونت‌ها، تجسس جراحی سریع اندیکاسیون دارد. در صورت بروز نکروز ناحیه برش، هیستریکتومی معمولاً لازم است (تصویر ۴۷-۵). در نهایت، پریتونیت و سپسیس ممکن است با شیوع کمتر ناشی از پاره شدن یک آبسه پارامتریال، داخل شکمی یا تخمدانی باشند (فصل ۳۷).

درمان‌های کمکی

همان‌طور که در تصویر ۴۷-۶ نشان داده شده است، زن دچار سپسیس با انفوزیون مداوم مایعات کریستالوئید، خون و تهویه حمایت می‌شود. در برخی موارد، ممکن است نیاز به اقدامات دیگری باشد. تنها در صورتی از داروهای وازواکتیو استفاده می‌شود که درمان تهاجمی با مایعات نتواند هیپوتانسیون و اختلالات پرفوزیون را اصلاح نماید. داروهای خط اول عبارتند از:

جدول ۴۷-۶: یافته‌های بالینی در ۵۵ زن دچار عفونت بتا همولیتیک گروه A که ظرف مدت ۱۲ ساعت پس از وضع عمل مراجعه کرده‌اند

| یافته | فراوانی (%) |
|---------------------|-------------|
| مولتی‌پار | ۸۳ |
| سه‌ماهه سوم | ۹۰ |
| علامه شبه آنفلوانزا | |
| تب بالا | ۹۴ |
| تنفسی فوقانی | ۴۰ |
| گوارشی | ۴۹ |
| رحم هیپرتون | ۷۳ |
| شوک زود هنگام | ۹۱ |
| مرگومیر | |
| مادری | ۵۸ |
| پری‌ناتال | ۶۶ |

بررسی انجام شده توسط Mason (۲۰۱۲) دیده شد که کلونیزاسیون استرپتوکوک‌های β همولیتیک گروه A و کلوستریدیا یا عفونت با این پاتوژن‌ها نیز می‌تواند بدون ایجاد گانگرن واضح سبب ایجاد سندرم شوک توکسیک شود. این واقعه ناشی از توکسین شبه سندرم شوک توکسیک یا اگزوتوکسین کلوستریدیا که از استاف اورئوس ناشی می‌شود می‌باشد (فصل ۳۷). در بسیاری از این موارد، باکتری می‌تواند تهاجم گسترده بافتی رخ می‌دهد، اما رحم و برش‌های شکمی سالم باقی می‌مانند. در صورتی که نکروز رحمی رد شود (معمولاً از طریق CT اسکن)، به تجربه‌ها و همچنین سایرین به هیستریکتومی نیازی نیست (Soper, ۲۰۱۱). با این حال، این عفونت‌ها شدیداً کشنده است (Yamada, ۲۰۱۰).

استثنای دوم، فاشییت نکروزان محل اپی‌زیوتومی یا برش جراحی شکم است. همان‌طور که توسط Gallup و همکاران توصیف شده است (۲۰۰۲)، این عفونت‌ها اورژانس جراحی بوده و همان‌گونه که در فصل ۳۷ بحث شده است، به صورت تهاجمی درمان می‌شوند. Sinha و همکاران (۲۰۱۵) موردی از گانگرن فوریه را گزارش کردند که نیاز به دبریدمان وسیع و کولستومی پیدا کرد.

سومین استثناء عفونت رحمی پایدار یا مهاجم به همراه

نورایی نفرین، اپی نفرین، دوپامین، دوبوتامین یا فنیل افرین (Vincent, ۲۰۱۳).

استفاده از کورتیکواستروئیدها مورد مناقشه است. برخی مطالعات (اما نه همه آنها) دال بر اثرات سودمند استروئیدها بوده‌اند. عقیده بر این است که ناکفایتی کورتیکواستروئید ناشی از بیماری حاد (CIRCI) در بروز هیپوتانسیون مقاوم به درمان نقش دارد. بنابراین، استفاده از کورتیکواستروئیدها در بیماران وابسته به وازوپرسور می‌بایست مدنظر قرار گیرد (Angus, ۲۰۱۳; Munford, ۲۰۱۵).

اندوتوکسین‌ها با تحریک سلول‌های اندوتلیال باعث تنظیم افزایشی (upregulation) فاکتور بافتی و بدین وسیله تولید عوامل پیش انعقادی می‌گردند (Cunningham, ۲۰۱۵). کوآگولوپاتی مصرفی مرتبط با سپسیس در فصل ۴۱ بحث شده است. همزمان، اندوتوکسین‌ها فعالیت ضدانعقادی پروتئین C فعال را کاهش می‌دهند. به همین خاطر، داروهایی تولید شده‌اند که فرایند انعقاد را مهار می‌نمایند؛ با این حال، پروتئین C فعال شده نو ترکیب، آنمی ترومبین III، آنتاگونیست‌های فاکتور فعال‌کننده پلاکت و مهارکننده مسیر فاکتور بافتی، باعث بهبود پیش‌آگهی نمی‌شوند (Munford, ۲۰۱۵; Wenzel, ۲۰۱۲).

تروما

بسته به تعاریف مورد استفاده، ۱۰ تا ۲۰ درصد از زنان باردار دچار ترومای فیزیکی می‌شوند (Jain, ۲۰۱۵; Lucia, ۲۰۱۶). مرگ‌های ناشی از آسیب شایع‌ترین علت غیرمأمایی شناخته شده برای مرگ‌ومیر مادران هستند (Brown, ۲۰۱۳a; Horon, ۲۰۰۱). در یک مطالعه در کالیفرنیا که بر روی ۴/۸ میلیون بارداری انجام شد، تقریباً ۱ زن از هر ۳۵۰ زن در اثر آسیب‌های ناشی از سوءرفتار بستری شده بودند (El Kady, ۲۰۰۵). در مطالعه‌ای که در بیمارستان پارکلند انجام شد، تصادفات اتومبیل و سقوط علت ۸۵ درصد آسیب‌های رخ داده در ۱۶۸۲ زن باردار بودند (Hawkins, ۲۰۰۷). براساس گزارش مرگ‌های ناشی از خشونت ملی دریافتند که به ازای هر ۱۰۰/۰۰۰ تولد زنده، ۲ مورد خودکشی مرتبط با بارداری رخ داده است. این میزان در مورد قتل‌های دوران بارداری ۲/۹ به ازای هر ۱۰۰/۰۰۰ تولد زنده است و خشونت همسر ممکن است با این خودکشی‌ها مرتبط

باشد (Martin, ۲۰۰۷). در نهایت، آموزش پیشگیری از آسیب بیماران در معرض خطر بالا می‌تواند به کاهش بروز این موارد کمک کند (Chisolm, ۲۰۱۷; Lucia, ۲۰۱۶).

■ آزار جسمی

براساس CDC، خشونت شریک جنسی به این صورت تعریف می‌شود: آزار جسمی، جنسی، یا روانی توسط همسر یا شریک جنسی کنونی یا قبلی (Breiding, ۲۰۱۵). یک نفر از هر ۵ زن دچار خشونت شریک جنسی می‌شوند. یکی از اهداف برنامه "مردم سالم ۲۰۱۰"، کاهش میزان آزار و اذیت جسمی زنان توسط همسران آنهاست. گزارش PRAMS^۱، از برخی پیشرفت‌ها در این زمینه حکایت دارد (Suellentrop, ۲۰۰۶).

نکته مهم این‌جاست که حتی زنان باردار نیز از شر آزار و اذیت جسمی در امان نیستند. بدرفتاری با عوامل زیر در ارتباط است: فقر، سطح پایین تحصیلات و مصرف الکل، سیگار و داروهای غیرمجاز (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۰۸). متأسفانه زنانی که مورد آزار قرار می‌گیرند معمولاً با همسر خود می‌مانند و مهم‌ترین فاکتور خطر قتل توسط همسر، خشونت خانگی پیشین است (Campbell, ۲۰۰۷). در نهایت، نرخ بروز همسر آزاری در زنان بارداری که در پی ختم حاملگی هستند، بالاتر است (Bourassa, ۲۰۰۷).

زنی که مورد اذیت و آزار فیزیکی قرار گرفته باشد، برای دریافت مراقبت‌های پره‌ناتال مراجعه نکرده و یا دیر مراجعه می‌نماید. در مطالعه‌ای که بالا ذکر شد، نرخ موربیدیت پره‌ناتال در زنان بارداری که به دنبال اذیت و آزار در بیمارستان‌های کالیفرنیا بستری شده بودند، به نحو قابل توجهی بالاتر بود (El Kady, ۲۰۰۵). عوارض فوری اذیت و آزار فیزیکی عبارتند از: پاره شدن رحم، زایمان پره‌ترم، مرگ مادر و مرگ جنین. عوارض متعاقب عبارتند از افزایش میزان دکولمان جفت، نوزادان پره‌ترم و با وزن کم هنگام تولد و سایر عواقب سوء. Silverman و همکاران وی (۲۰۰۶) نیز با بررسی گزارش‌های PRAMS به نتایجی مشابه دست یافتند؛ در برنامه PRAMS، ۱۱۸۰۰۰ مورد بارداری در ۲۶ ایالت مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند.

جهت پیش‌گیری، آکادمی اطفال آمریکا و کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۲) توصیه می‌کند زنان باردار در اولین

جدول ۷-۴۷. رهنمودهایی در مورد پروفیلاکسی بر علیه بیماری‌های مقاربتی در قربانیان تجاوز جنسی

| پروفیلاکسی بر علیه | رژیم دارویی | درمان جایگزین |
|---------------------|--|---|
| نایسراکتور | سفتریاکسون ۲۵۰ mg تک‌دوز داخل عضلانی به اضافه آزیترومایسین ۱ g خوراکی تک‌دوز | سفکسیم ۴۰۰ mg خوراکی تک‌دوز به اضافه آزیترومایسین ۱ g خوراکی تک‌دوز |
| کلامیدیا تراکومائیس | آزیترومایسین ۱ g خوراکی تک‌دوز ^a یا آموکسی‌سیلین ۵۰۰ mg خوراکی ۳ بار در روز به مدت ۷ روز | آزیترومایسین ۵۰۰ mg خوراکی ۴ بار در روز به مدت ۷ روز یا لووفلوکساکسین ۵۰۰ mg خوراکی روزانه به مدت ۷ روز یا لووفلوکساکسین ۳۰۰ mg خوراکی ۲ بار در روز به مدت ۷ روز |
| واژینوز باکتریایی | مترونیدازول ۲ g خوراکی یا تک‌دوز یا مترونیدازول ۵۰۰ mg خوراکی ۲ بار در روز به مدت ۷ روز یا کرم کلیندامایسین ۲٪، ۵ g داخل واژنی روزانه به مدت ۷ روز | تینیدازول ۲ g خوراکی یک بار در روز برای ۲ روز ^b یا تینیدازول ۱ g خوراکی روزانه برای ۵ روز ^b یا کلیندامایسین ۳۰۰ mg خوراکی دوبار در روز برای ۷ روز یا شیاف کلیندامایسین ۱۰۰ mg داخل واژن هنگام خواب برای ۳ روز |
| تریکوموناواژینالیس | مترونیدازول ۲ g خوراکی تک‌دوز یا تینیدازول ۲ g خوراکی تک‌دوز ^b | مترونیدازول ۵۰۰ mg خوراکی دو بار در روز به مدت ۷ روز |
| هپاتیت B (HBV) | در صورتی که فرد قبلاً واکسینه نشده باشد، دوز نخست واکسن HBV را تزریق نموده و واکسن را ۱-۲ و ۴-۶ ماه بعد تکرار کنید | |
| HIV | در صورت بالا بودن خطر ابتلا به HIV، پروفیلاکسی رتروویروسی را مد نظر قرار دهید | |

a: در زنان غیرباردار می‌توان از این رژیم نیز استفاده نمود: داکسی‌سیکلین، ۱۰۰ mg، خوراکی، دوبار در روز به مدت ۷ روز.

b: دارای طبقه‌بندی بارداری C.

(برگرفته از مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۵).

غیربالگری قرار گیرند (فصل ۹). سایرین رویکرد بسته به مورد را براساس شک بالینی توصیه می‌نمایند (Robertson-Blackmore, ۲۰۱۳).

ویزیت پره‌ناتال، طی هر یک از سه ماه‌های بارداری و مجدداً در ویزیت پس از زایمان از نظر اعمال خشونت توسط همسر مورد

■ تجاوز جنسی

براساس بررسی ملی خشونت جنسی و شریک جنسی (Black، ۲۰۱۴)، سالانه حدود ۱/۲ میلیون زن مورد تجاوز جنسی قرار می‌گیرند. Satin و همکاران وی (۱۹۹۲) با بررسی بیش از ۵۷۰۰ زنی که در شهر دالاس مورد تجاوز قرار گرفته بودند، دریافتند که ۲ درصد از قربانیان باردار بوده‌اند. تجاوز با ترومای فیزیکی نیز شایع است (Sugar، ۲۰۰۴). از دیدگاه پزشکی قانونی، پروتکل مربوط به جمع‌آوری شواهد تغییر نکرده است. (Linden، ۲۰۱۱). علاوه بر آسیب‌های فیزیکی، می‌بایست بیماری‌های مقاربتی را نیز مدنظر قرار داد. مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها (۲۰۱۵)، پروفیلاکسی ضد میکروبی علیه گنوره، عفونت کلامیدیایی و تریکومونیاژیس را توصیه می‌کند (جدول ۴۷-۷). در صورتی که زن باردار نباشد، یک نکته مهم دیگر، پیش‌گیری اورژانسی از بارداری است که توسط کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶؛ ۲۰۱۷a) توصیه شده است و در فصل ۳۸ مورد بحث قرار گرفته است.

اهمیت مشاوره روان‌پزشکی برای قربانیان تجاوز و خانواده او بر همگان روشن است. اختلال استرس پس از تروما، افسردگی مازور و اقدام به خودکشی در طول زندگی این افراد ۳۰ تا ۳۵ درصد است (Linden، ۲۰۱۱).

■ تصادفات اتومبیل

در ایالات متحده هر ساله حداقل سه درصد از زنان باردار دچار سوانح رانندگی می‌شوند. Sirin و همکاران وی (۲۰۰۷) با بررسی داده‌های بدست آمده از برنامه PRAMS تخمین زدند که سالانه حدود ۹۲۵۰۰ زن باردار دچار صدمات ناشی از حوادث رانندگی می‌شوند. تصادفات رانندگی شایع‌ترین علت بروز تروماهای بلانت خطرناک، تهدیدکننده حیات یا کشنده در دوران بارداری هستند (Brown، ۲۰۱۳a؛ Mendez-Figueroa، ۲۰۱۳، ۲۰۱۶؛ Vladutiu، ۲۰۱۳). طبق گزارش Mattox و Goetzl (۲۰۰۵)، این تصادفات علت احساس مرگ تروماتیک جنین بودند؛ این امر در بیمارستان پارکلند نیز صادق بود (Hawkins، ۲۰۰۷). تصادفات رانندگی در سه ماهه دوم شیوع بیشتری دارند (Redelmeier، ۲۰۱۴). مصرف الکل همانند سایر تصادفات وسایل نقلیه، در این مورد نیز به طور شایعی دیده می‌شود. اما متأسفانه، در نیمی از این تصادفات از کمربند ایمنی استفاده نشده بود و در صورت استفاده از کمربند سه نقطه‌ای نشان داده شده در



تصویر ۴۷-۸ نحوه استفاده صحیح از کمربندهای ایمنی سه نقطه‌ای. کمربند فوقانی، در بالای رحم قرار گرفته است و کمربند تحتانی، از بخش بالایی ران و درست از زیر رحم عبور می‌کند.

تصویر ۴۷-۸، بسیاری از موارد مرگ رخ نمی‌دادند (Luley، ۲۰۱۳؛ Schuster، ۲۰۱۶). کمربند ایمنی از تماس با فرمان خودرو جلوگیری می‌کند و فشار وارده بر شکم را کاهش می‌دهد (Motozawa، ۲۰۱۰).

نگرانی‌های ابتدایی در مورد آسیب‌های ناشی از استفاده از کیسه هوا تا حدودی کاهش پیدا کرده‌اند (Luley، ۲۰۱۳؛ Matsushita، ۲۰۱۴). در یک مطالعه ۳۰ زن باردار که در هفته‌های ۲۰ تا ۳۷ بارداری به سر می‌بردند و در حین رانندگی، کیسه‌های هوایی در تصادفاتی با سرعت متوسط ۳۵ مایل در ساعت عمل کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند (Metz، ۲۰۰۶). یک سوم از زنان مذکور از کمربند ایمنی استفاده نکرده بودند. در این مطالعه، یک مورد مرگ جنین به دنبال دکولمان جفت گزارش گردید. در مطالعه کوهورت گذشته‌نگری که بر روی ۲۲۰۷ زن

■ آسیب و مرگ جنین

میزان مرگ‌ومیر حوالی زایمان، با افزایش شدت آسیب‌های وارد شده به مادر افزایش می‌یابد. خصوصاً در موارد زیر احتمال مرگ جنین افزایش می‌یابد: صدمات مستقیم جفتی-جنینی، شوک مادری، شکستگی لگن، آسیب به سر مادر و هیپوکسی (Ikossi، ۲۰۰۵؛ Pearlman، ۲۰۰۸). عامل ۸۲ درصد از مرگ‌های تروماتیک جنین، تصادفات رانندگی است. در نیمی از موارد، آسیب جفت و در ۴ درصد از موارد، پارگی رحم سبب مرگ می‌شود (Weiss، ۲۰۰۱).

هرچند شیوع کمی دارد اما در صورتی که سر جنین انگاژه شده و لگن مادر شکسته باشد، احتمال آسیب جمجمه و مغز جنین افزایش می‌یابد (Palmer، ۱۹۹۴). آسیب‌های سر جنین (که احتمالاً ناشی از پدیدهٔ "ضربه متقابل"^۱ هستند) ممکن است در نمایش‌های غیرورتکسی یا ورتکس انگاژه روی دهند. شکستگی‌های جمجمه در جنین نادر هستند و بهترین روش تشخیص آنها CT اسکن است (Sadro، ۲۰۱۲). مثالی از آن در شکل ۸-۴۶ آمده است. عوارض عمدتاً حاصل خونریزی‌های داخل جمجمه‌ای هستند (Gherman، ۲۰۱۴؛ Thompson-Green، ۲۰۰۵). Weyerts و همکاران وی (۱۹۹۲) نوزادی را گزارش نمودند که در پی تصادفی که ماه‌ها پیش از زایمان روی داده بود، دچار پاراپلژی و انقباض^۲ گشته بود. سایر آسیب‌ها عبارتند از جداسدن سر جنین و پاره شدن شکم جنین در خط وسط در اواسط دوران بارداری (Rowe، ۱۹۹۶؛ Weir، ۲۰۰۸).

■ آسیب‌های جفت

وقایع فاجعه‌باری که در اثر ترومای بلانت رخ می‌دهند عبارتند از آسیب‌های جفت (دکولمان یا پارگی جفت یا «شکستگی» آن) و پارگی رحم (تصویر ۹-۴۷). دکولمان تروماتیک جفت احتمالاً حاصل تغییر شکل میومتر الاستیکی است که جفت نسبتاً غیرالاستیک را احاطه نموده است (Crosby، ۱۹۶۸). این حالت گاه در آسیب‌های کاهش سرعت^۳، به دنبال برخورد رحم با فرمان یا کمر بند ایمنی روی می‌دهد. در ۱ تا ۶ درصد از آسیب‌های جزئی (مینور) و در ۵۰ درصد از آسیب‌های مازور، درجاتی از دکولمان جفت مشاهده می‌گردد (Pearlman، ۱۹۹۰؛ Schiff، ۲۰۰۲). احتمال دکولمان جفت در سرعت‌های بالاتر از ۳۰ مایل

باردار که طی تصادفات رانندگی از کیسه هوا استفاده کرده بودند انجام شد، عواقب پری‌ناتال از نظر بالینی با ۱۱۴۱ مورد کنترل که از کیسه هوا استفاده نکرده بودند تفاوتی نداشت (Schiff، ۲۰۱۰). نکته مهم این است که ۹۶ درصد افراد هر دو گروه از کمر بند ایمنی استفاده کرده بودند. بنابراین به نظر می‌رسد که آسیب‌های ناشی از باز شدن کیسه هوا با شدت تصادف در ارتباط است (Mendez-Figueroa، ۲۰۱۶).

■ سایر تروماهای بلانت

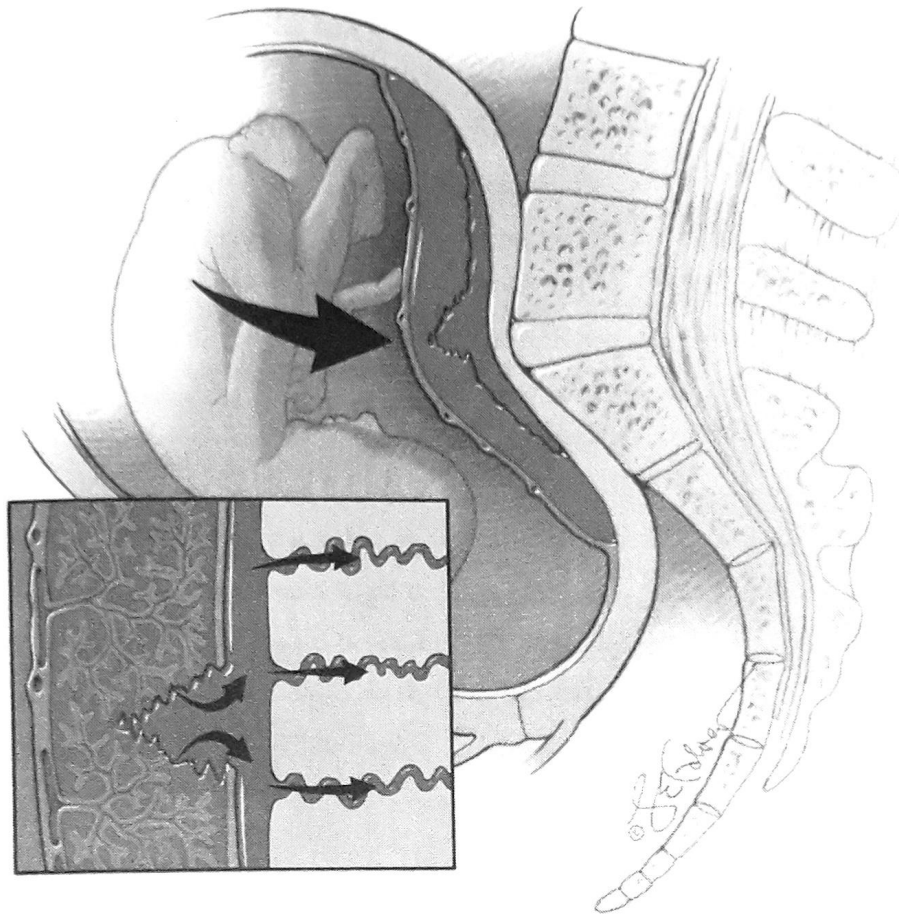
از جمله علل دیگر ترومای بلانت می‌توان به سقوط از ارتفاع و خشونت‌های شدید اشاره نمود. El Kady و همکاران وی (۲۰۰۵) با بررسی زنان بارداری که به علت تروما در بیمارستان‌های کالیفرنیا بستری بودند گزارش نمودند که حدود یک سوم از آنها دچار آسیب‌های عمدی شده بودند. از جمله دیگر علل ترومای بلانت، که شیوع کمتری دارند، می‌توان به انفجار و ماندن در زیر آوار اشاره کرد (Sela، ۲۰۰۸). در ترومای بلانت ممکن است احشای شکم دچار آسیب‌های جدی شوند. با این حال، روده‌ها به علت اثر محافظتی رحم بزرگ شده، کمتر دچار آسیب می‌گردند. دیافراگم، طحال، کبد و کلیه‌ها نیز ممکن است دچار آسیب شوند. یک مسأله بسیار نگران کننده آمبولی مایع آمنیون است؛ این وضعیت حتی در تروماهای خفیف نیز گزارش شده است (Ellingsen، ۲۰۰۷؛ Pluymakers، ۲۰۰۷). احتمال خونریزی‌های خلف صفاقی، بیشتر از زنان غیرباردار است (Takehana، ۲۰۱۱).

آسیب‌های اورتوپدی نیز با نظمی خاص مشاهده می‌گردند (Desai، ۲۰۰۷). براساس بررسی‌های انجام گرفته در بخش ترومای بیمارستان پارکلند، ۶ درصد از ۱۶۸۲ زن باردار مراجعه کننده، دچار آسیب‌های اورتوپدی بودند. خطر دکولمان جفت، زایمان پره‌ترم و مرگ‌ومیر پری‌ناتال در این افراد بیشتر بود. Leggon و همکاران وی (۲۰۰۲) با بررسی ۱۰۱ مورد شکستگی لگن در دوران بارداری، دریافتند که نرخ مرگ‌ومیر مادری ۹ درصد و نرخ مرگ‌ومیر جنینی ۳۵ درصد است (Leggon، ۲۰۰۲). Almog و همکاران وی (۲۰۰۷) تجربیات خود را در رابطه شکستگی‌های لگن و استابولوم در ۱۵ بارداری گزارش نمودند. در این مطالعه یک مورد مرگ مادر و ۱۶ مورد مرگ جنین گزارش گردید. نهایتاً آن که، ترومای سر و مراقبت‌های جراحی اعصاب مسأله‌ای بسیار حائز اهمیت به شما می‌روند (Qaiser، ۲۰۰۷).

1- counter coup

2- contracture

3- deceleration injury

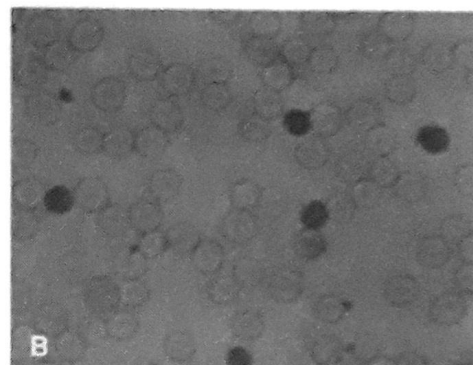
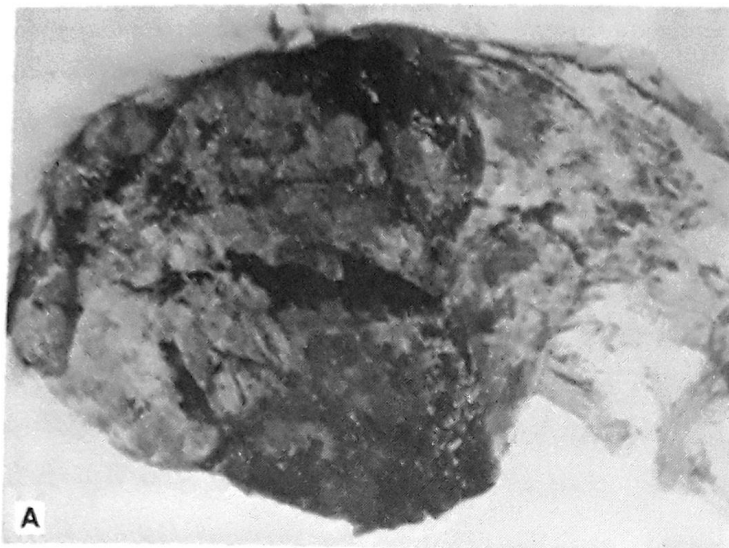


تصویر ۹-۴۷ مکانیسم پارگی یا «شکستگی» جفت در اثر آسیب تغییر شکل - بازگشت به حالت طبیعی. دکولمان جفت به صورت تجمع خون در فضای خلف جفتی دیده می‌شود. کادر مربع شکل: خون از اینجا به داخل بستر ونول‌های جفت رفته و وارد گردش خون مادر می‌شود. این نوع خونریزی جنینی - مادری را می‌توان به کمک تست Kleihauer-Betke شناسایی کرد.

پرداخته شده است. ویژگی‌های دیگر، شواهد اختلال در وضعیت جنین نظیر تاکی‌کاردی جنین، افت‌های دیررس و اسیدوز و مرگ جنین هستند.

اگر به دنبال تروما، نیروی قابل توجهی به شکم وارد شود (و خصوصاً اگر جفت دچار پارگی یا «شکستگی» شود، تصویر ۹-۴۷ را ببینید)، ممکن است با خونریزی جنین به داخل کیسه آمنیوتیک یا خونریزی خطرناک جنینی-مادری مواجه شویم (Pritchard, ۱۹۹۱). پارگی، خطی یا شعاعی است که در تصویر ۱۰-۴۷ نشان داده شده است و به دنبال تغییر شکل سریع و بازگشت به حالت طبیعی رخ می‌دهد. در صورت سازگاری ABO، می‌توان خون مادر را به روش Kleihauer-Betke رنگ‌آمیزی نموده و بدین وسیله میزان خونریزی جنینی-مادری را تخمین زد (تصویر ۱۰-۴۷). خونریزی‌های جزئی جنینی-مادری، در یک سوم از موارد تروما مشاهده می‌گردند؛ در ۹۰ درصد موارد،

در ساعت افزایش می‌یابد (Reis, ۲۰۰۰). یافته‌های بالینی دکولمان تروماتیک مشابه یافته‌های بالینی دکولمان خودبه‌خود است (فصل ۴۱). Kettel و همکاران وی (۱۹۸۸) در گزارش خود تأکید نمودند که دکولمان تروماتیک ممکن است با درد، تندرns و خونریزی رحمی همراه نبوده و مخفی بماند. Stettler و همکاران وی (۱۹۹۲) با بررسی ۱۳ مورد از این زنان در بیمارستان پارکلند به این نتیجه رسیدند که تندرns رحمی در ۱۱ مورد و خونریزی واژینال تنها در پنج مورد وجود دارد. از آن جایی که احتمال مخفی ماندن دکولمان تروماتیک بیشتر بوده و فشار داخل رحم در دکولمان‌های تروماتیک بیشتر افزایش می‌یابد، احتمال بروز کواگولوپاتی در دکولمان تروماتیک بیشتر از دکولمان‌های غیرتروماتیک است (Cunningham, ۲۰۱۵). دکولمان پارشیال ممکن است سبب فعال شدن رحم شود که به تفصیل در صفحات بعدی به آن



تصویر ۱۰-۴۷ A. دکولمان ناقص جفت که لخته خون چسبیده به آن برداشته شده است. به پارگی جفت (پیکان) دقت کنید که سبب مرگ جنین در اثر خونریزی جنینی مادری شده است. B. رنگ آمیزی Kleihauer-Batke اسمیر محیطی خون مادر. سلول‌های تیره رنگ که ۴/۵ درصد گلبول‌های قرمز خون را تشکیل می‌دهند منشأ جنینی دارند، در حالی که سلول‌های خالی، مادری هستند.

علائم دکولمان جفت در یک رحم سالم است؛ وخامت حال مادر و جنین، پس از مدتی کوتاه اجتناب‌ناپذیر است. Pearlman و Cunningham (۱۹۹۶)، یک مورد پارگی فوندوس رحم را به همراه قطع شدن سر جنین گزارش نمودند؛ این حادثه به دنبال یک تصادف پر سرعت در هفته ۲۰ بارداری روی داده بود. Weir و همکاران وی (۲۰۰۸) نیز یک مورد پارگی سوپراسروییکال رحم را در ۲۲ هفتگی گزارش نمودند که با پارگی جدار بدن جنین همراه بود. CT اسکن در تشخیص پارگی رحم به همراه جنین مرده یا دکولمان جفت مفید است (Kopelman, ۲۰۱۳؛ Manriquez, ۲۰۱۰؛ Sadro, ۲۰۱۲).

■ ترومای نافذ

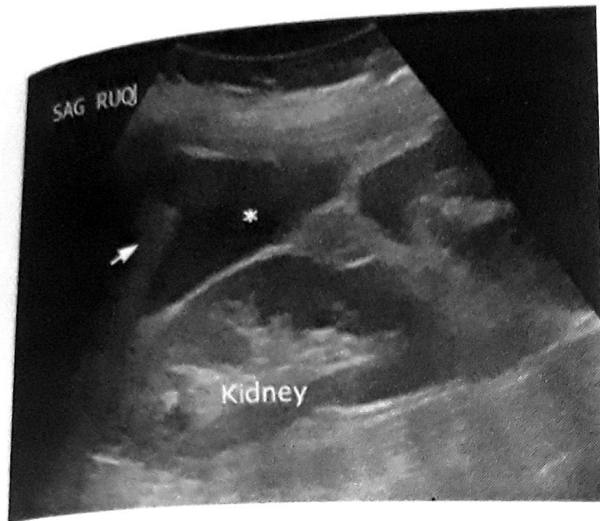
Petrone (۲۰۱۱) در مطالعه انجام شده بر روی ۳۲۱ زن باردار دچار ترومای شکمی، شیوع آسیب‌های نافذ را ۹ درصد گزارش کرد که ۷۷ درصد در اثر آسیب‌های ناشی از اصابت گلوله و ۲۳ درصد ضربات چاقو بودند. زخم‌های ناشی از اصابت چاقو یا گلوله، شایع‌ترین آسیب‌های نافذ هستند؛ این صدمات ممکن است به دنبال خشونت، خودکشی، یا تلاش برای انجام سقط ایجاد شوند. در تروماهای نافذ، احتمال صدمه دیدن احشای مادر تنها ۱۵ تا

حجم خونریزی کمتر از ۱۵mL است (Goodwin, ۱۹۹۰؛ Pearlman, ۱۹۹۰). دکولمان غیرتروماتیک جفت به ندرت با خونریزی‌های جنینی-مادری همراه است؛ علت این مسأله، عدم خونریزی جنینی به درون فضاها بین پرزی می‌باشد. دکولمان تروماتیک ممکن است با خونریزی‌های شدید جنینی-مادری همراه باشد. براساس یک مطالعه انجام شده در صورت وجود شواهدی دال بر خونریزی جنینی-مادری، خطر آغاز انقباضات رحمی و زایمان پره‌ترم حدود ۲۰ برابر افزایش می‌یابد (Muench, ۲۰۰۴). در صورت خونریزی شدید جنینی، در طولانی مدت پیامدهای نورولوژیک نامطلوب، شیوع زیادی دارند (Kadooka, ۲۰۱۴).

■ پارگی رحم

پارگی رحم تنها در کمتر از ۱ درصد از موارد شدید ترومای بلانت روی می‌دهد (کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۷b). در صورتی که رحم پیش‌تر دچار اسکار شده باشد، احتمال پارگی آن بیشتر است؛ پارگی عموماً به دنبال اثر مستقیم نیروهای شدید ایجاد می‌گردد. در تصادف‌هایی با سرعت ۲۵ مایل در ساعت، نیروهای کاهش سرعت^۱ می‌توانند فشار داخل رحمی را در فردی که از کمربند ایمنی استفاده نموده است، تا حدود ۵۰۰ mmHg افزایش دهند (Crosby, ۱۹۶۸) گاه علائم پارگی رحم مشابه

1- decelerative forces



تصویر ۱۱-۴۷ اسکن سریع. اسکن ربع فوقانی نشان دهنده مایع آزاد بدون اکو (ستاره) بین حاشیه کبد (پیکان) و کلیه (بن‌بست مورسیون) است. ۲۵۰۰ میلی‌لیتر خون در حفره صفاق بیمار وجود دارد.

از جنبه‌های مهم درمان، تغییر دادن موقعیت رحم به منظور دور نگه داشتن آن از عروق بزرگ است تا بدین وسیله، از اثر آن بر روی عروق بزرگ و کاهش برون‌ده قلبی کاسته شود (Nelson, ۲۰۱۵).

متعاقب احیای اورژانس، ارزیابی از حیث بررسی شکستگی‌ها، آسیب احشای داخلی، مکان‌های خونریزی و صدمات جفت، رحم و جنین ادامه می‌یابد. توصیه به انجام رادیوگرافی نمی‌شود، اما می‌بایست به اندیکاسیون‌های انجام آن توجه ویژه کرد. در یک گزارش مشاهده شده است که زنان بارداری که دچار تروما می‌شوند، کمتر از شاهدین باردار تحت تابش اشعه قرار می‌گیرند (Ylagan, ۲۰۰۸). بعضی کارشناسان توصیه می‌کنند که افراد با سونوگرافی تحت غربالگری قرار گیرند و در صورت وجود یافته‌های مثبت سونوگرافیک، CT اسکن انجام شود (Brown, ۲۰۰۵؛ Saphier, ۲۰۱۴). یکی از روش‌های مورد استفاده اسکن FAST است (ارزیابی متمرکز تروما توسط سونوگرافی^۱). این روش، نوعی تصویربرداری ۵ دقیقه‌ای با ۴ تا ۶ نما است که نماهای پری‌هیپاتیک، پری‌اسپلنیک، لگنی و پریکاردیال را بررسی می‌کند (Mendez-Figueroa, ۲۰۱۶). به

۴۰ درصد است؛ این میزان در زنان غیرباردار حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد است (Stone, ۱۹۹۹). در مواردی که رحم دچار صدمات نافذ می‌گردد، احتمال این که جنین به طور جدی آسیب ببیند بیش از مادر است. با آن که در دوسوم از موارد، جنین متحمل آسیب می‌گردد، اما احشای مادر تنها در ۲۰ درصد از موارد دچار آسیب می‌شوند. با این حال، جدیت این آسیب‌ها نباید از نظر دور نگاه داشته شود، چرا که میزان مرگ‌ومیر مادر - جنین در این آسیب‌ها در مقایسه با آسیب‌های بلانت شکمی در دوران بارداری به طور قابل توجهی بالاتر است. به طور خاص، میزان مرگ‌ومیر مادر ۷ درصد در مقابل ۲ درصد و مرگ‌ومیر جنین ۷۳ درصد در مقابل ۱۰ درصد بوده است.

■ راهکارهای درمانی در تروما

پیش‌آگهی جنین و مادر مستقیماً به شدت آسیب وابسته است. روش‌های رایج نمره‌بندی شدت آسیب، موربیدیت و مورتالیتت قابل توجه مرتبط با دکولمان جفت و عواقب بارداری را مدنظر قرار نمی‌دهند. به عنوان مثال، در بررسی ۵۸۲ زن بارداری که به علت تروما در بیمارستان بستری شده بودند، به این نتیجه رسیده شد که شدت آسیب نمی‌تواند اثرات نامطلوب تروما بر روی بارداری را به دقت پیشگویی نماید (Schiff, ۲۰۰۵). نکته مهم این‌جاست که حتی آسیب‌های نسبتاً جزئی نیز با افزایش احتمال زایمان پره‌ترم و دکولمان جفت در ارتباط هستند. سایرین نیز به نتایج مشابهی رسیده‌اند (Biester, ۱۹۹۷؛ Ikossi, ۲۰۰۵). در مطالعه‌ای دیگر ۳۱۷ زن باردار که سن بارداری آنها، از ۲۴ هفته بیشتر بود، و دچار "ترومای خفیف" شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. پس از گذشت ۴ ساعت، تنها ۱۴ درصد از افراد دارای چنان انقباضات رحمی واضحی بودند که ارزیابی گسترده جنین را ایجاب می‌نمود (Cahill, ۲۰۰۸).

به جز چند استثنا، اولویت‌های درمانی در زنان باردار مشابه زنان غیرباردار است (Barraco, ۲۰۱۰؛ Mendez - Figueroa, ۲۰۱۶). هدف اولیه، ارزیابی و تثبیت وضعیت آسیب‌های مادر است. در جریان بررسی‌های اولیه، توجه به ارزیابی وضعیت جنین ممکن است باعث غفلت از آسیب‌های مخاطره‌آمیز مادر شود (کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا، Brown, ۲۰۱۷b). ۲۰۰۹. جهت احیا، از قوانین پایه استفاده می‌شود؛ این قوانین عبارتند از: برقراری تهویه، متوقف ساختن خونریزی، و درمان هیپوولمی با استفاده از کریستالوئیدها و فرآورده‌های خونی. یکی

غیرطبیعی عبارتند از: تاکی‌کاردی جنین و افت‌های دیررس. در گزارش Connolly و همکاران وی (۱۹۹۷) هیچ یک از زنانی که دارای نوارهای طبیعی بودند، دچار پیامدهای نامطلوب نشدند. نکته مهم این است که استفاده از توکولیتیک‌ها در این انقباضات، ممکن است یافته‌های بالینی را مبهم کند و بنابراین استفاده از آنها توصیه نمی‌شود.

از آن جایی که دکولمان جفت عموماً به سرعت پس از تروما روی می‌دهد، پایش جنین را بایستی به محض پایدار شدن وضعیت مادر آغاز نمود. طول مدت پایش پس از تروما به طور دقیق مشخص نشده است. با توجه به مطالب فوق، در صورت نرمال بودن نوار و عدم وجود یافته‌هایی مانند انقباضات رحمی، خونریزی و تندرns رحم، یک دوره ۴ ساعته منطقی به نظر می‌رسد. بدیهی است تا مادامی که علایم زیر وجود دارند، پایش بایستی انجام گیرد: انقباضات رحمی، الگوهای غیراطمینان بخش ضربان قلب جنین، خونریزی واژینال، تحریک‌پذیری یا تندرns رحم، آسیب‌های جدی مادر، و پارگی پرده‌ها (ACOG، ۲۰۱۷b). در موارد بسیار نادر، دکولمان جفت چندین روز پس از تروما روی داده است (Higgins، ۱۹۸۴).

■ خونریزی جنینی-مادری

استفاده روتین از رنگ‌آمیزی Kleihauer-Betke یا آزمون‌های معادل در زنان بارداری که دچار تروما شده‌اند، مورد مناقشه است. روشن نیست که آیا استفاده روتین از این آزمون‌ها، پیامدهای نامطلوب مرتبط با کم‌خونی، آریتمی‌های قلبی و مرگ جنین را تغییر می‌دهد یا خیر (Pak، ۱۹۹۸). طی یک مطالعه گذشته‌نگر، ۱۲۵ زن بارداری که دچار ترومای بلانت شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. محققین دریافتند که تست Kleihauer-Betke ارزش چندانی در درمان ترومای حاد ندارد (Towery، ۱۹۹۳). سایرین نیز به نتایجی مشابه دست یافتند. با این حال اگر تعداد سلول‌های جنینی در رنگ‌آمیزی Kleihauer-Betke، ۰/۱ درصد یا بیشتر باشد، می‌توان بر این اساس انقباضات رحمی یا زایمان پره‌ترم را پیشگویی نمود (Connolly، ۱۹۹۷؛ Muench، ۲۰۰۳، ۲۰۰۴).

در زنان D-منفی، تجویز ایمونوگلوبولین ضد D بایستی مد نظر قرار گیرد. در صورتی که نتیجه آزمون‌های مربوط به خونریزی جنینی منفی باشد، می‌توان از این کار صرف نظر نمود.

طور کلی، در صورتی که در هر یک از این نماها مایع دیده شود، حجم آن بیشتر از ۵۰۰ mL است (تصویر ۱۱-۴۷). با این حال، این مقدار هنوز در بارداری مورد تأیید قرار نگرفته است. در برخی موارد، لاواژ صفاقی باز می‌تواند اطلاعات سودمندی را بدست دهد (Tsuei، ۲۰۰۶).

جراحات نافذ را در اکثر موارد بایستی با استفاده از رادیوگرافی مورد بررسی قرار داد. به دلیل آن که در دوران بارداری، پاسخ بالینی به تحریک صفاق کاهش می‌یابد، بایستی یک رویکرد تهاجمی را در راستای انجام لاپاروتومی تجسسی مدنظر قرار داد. با آن که در جراحات شکمی ناشی از گلوله، انجام جراحی تجسسی الزامی است، اما شماری از پزشکان در مورد برخی جراحات ناشی از اصابت چاقو، تحت نظر قرار دادن دقیق فرد را توصیه می‌کنند. از لاپاروسکوپی تشخیصی نیز استفاده شده است (فصل ۴۶).

زایمان سزارین

ضرورت انجام زایمان سزارین به عوامل متعددی بستگی دارد. لاپاروتومی به خودی خود اندیکاسیون انجام هیستروکتومی نیست. در این رابطه، برخی ملاحظات عبارتند از: سن بارداری، وضعیت جنین، وسعت آسیب رحم، و نیز این مسأله که آیا بزرگی رحم، درمان و ارزیابی کافی آسیب‌های داخل شکمی را با مشکل مواجه می‌سازد یا خیر (Tusei، ۲۰۰۶).

پایش الکترونیک

در بسیاری از وضعیت‌های حاد و مزمن مادر، سلامت جنین ممکن است انعکاسی از وضعیت مادر باشد؛ از این رو، پایش جنین یک "علامت حیاتی"^۱ محسوب می‌شود که می‌تواند به ارزیابی وسعت آسیب‌های مادر کمک کند. حتی اگر وضعیت مادر پایدار باشد، پایش الکترونیک گاه می‌تواند دکولمان جفت را پیش‌گویی نماید. در مطالعه‌ای که توسط Pearlman و همکاران وی (۱۹۹۰) صورت گرفت، هیچ یک از زنانی که پس از تروما، تعداد انقباضات رحمی آنها طی ۴ ساعت کمتر از یک انقباض در هر ۱۰ دقیقه بود، دچار دکولمان جفت نشدند. تقریباً بیست درصد از زنانی که تعداد انقباضات رحمی آنها طی ۴ ساعت بیشتر از یک انقباض در هر ۱۰ دقیقه بود، دچار دکولمان جفت شدند. در این موارد، غیرطبیعی بودن نوارهای پایش شایع است؛ یافته‌های

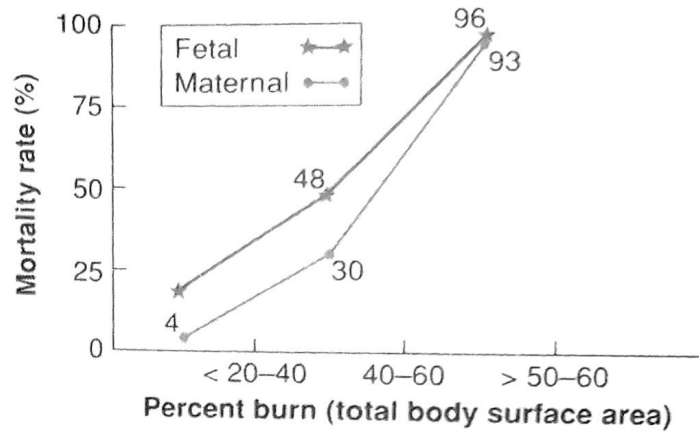
مرگومیر جنین نیز به ترتیب ۲۰، ۴۸ و ۹۶ درصد بود. در سوختگی‌های شدید، معمولاً زن باردار به صورت خودبه‌خودی طی چند روز تا یک هفته وارد مرحله زایمان می‌شود و اغلب جنین مرده به دنیا می‌آید. عواملی که نقش دارند عبارتند از هیپوولمی، آسیب ریوی، سپتی‌سمی و وضعیت کاتابولیک شدید مرتبط با این سوختگی‌ها (Radosevich, ۲۰۱۳).

کنتراکچرهای پوستی که به دنبال سوختگی‌های شدید شکم ایجاد می‌شوند ممکن است باعث ایجاد درد در دوران بارداری شده و حتی رفع فشار (decompression) با روش جراحی و استفاده از اتوگرافت‌های پوستی شکاف‌وار (split) را ضروری سازند (Mitsukawa, ۲۰۱۵؛ Radosevich, ۲۰۱۳). از بین رفتن یا تغییر شکل نوک پستان ممکن است منجر به بروز مشکلاتی در شیردهی شود. Mitsukawa و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که در صورتی که اسکارها بیش از ۷۵ درصد کل سطح شکم را در برگیرند، آزادسازی انقباض اندیکاسیون دارد. به صورت جایگزین، گسترش بافت شکمی طبیعی ناشی از بارداری، منبع عالی برای تهیه گرفت‌های پوستی بعد از بارداری است و به وسیله آن می‌توان تغییر شکل اسکارهای سایر نواحی بدن را تصحیح کرد (Del Frari, ۲۰۰۴).

■ سوختگی و آسیب الکتریکی

گزارشات اولیه، از نرخ بالای مرگومیر جنین در شوک‌های الکتریکی حکایت داشتند (Fatovich, ۱۹۹۳). با این حال، Einarson و همکاران وی (۱۹۹۷) با انجام یک مطالعه همگروهی (Cohort) آینده‌نگر به این نتیجه رسیدند که پیش‌آگهی پری‌ناتال در ۳۱ زن باردار آسیب دیده، مشابه زنان باردار شاهد است. به علاوه، آنها دریافتند که جریان برق ۱۱۰ ولتی رایج در آمریکای شمالی، در مقایسه با جریان برق ۲۲۰ ولتی موجود در اروپا، خطرات کمتری را به همراه دارد. Sozen (۲۰۰۴) زنی را گزارش نمود که در هفته ۲۹ بارداری دچار ترومبوز ایلیوفمورال شده بود؛ این عارضه احتمالاً با شوک الکتریکی خفیفی که این زن در هفته ۲۲ بارداری دریافت نموده بود، در ارتباط بود. زن دیگری نیز با مرگ مغزی ناشی از ایست قلبی گزارش شد (Sparic, ۲۰۱۴). سوختگی‌های حرارتی گاه وسیع بوده و نیازمند مراقبت‌های ویژه هستند.

اثرات پاتوفیزیولوژیک صاعقه می‌توانند بسیار مخرب باشند. Garcia Gutiérrez و همکاران وی (۲۰۰۵) با مطالعه ۱۳



تصویر ۱۲-۴۷ میزان مرگ مادری و جنین با شدت سوختگی در نزدیک به ۴۰۰ زن.

اگر به دنبال خونریزی، بیش از ۱۵mL از سلول‌های جنینی وارد خون مادر شود، هنوز هم علی‌رغم تجویز ایمونوگلوبولین ضد D امکان ایزوایمونیزاسیون وجود دارد (فصل ۱۵).

یکی دیگر از جنبه‌های مهم مراقبت از بیماران باردار ترومایی، اطمینان از به روز بودن وضعیت مصونیت بیمار در مقابل کزاز است. توصیه می‌شود زنان باردار در صورت وجود اندیکاسیون، یک دوز توکسوئید کزاز، توکسوئید احیاء شده دیفتری و واکسن بدون سلول سیاه‌سرفه (Tdap) به جهت ایجاد مصونیت در مقابل سیاه‌سرفه نوزادی (که در فصل ۹ بحث شده است) دریافت کنند.

آسیب‌های حرارتی

درمان زنان باردار دچار سوختگی مشابه زنان غیرباردار است (Mendez-Figueroa, ۲۰۱۶). عموماً عقیده بر این است که پیش‌آگهی زنان بارداری که دچار آسیب‌های حرارتی شده‌اند در مقایسه با زنان باردار همسن تفاوتی ندارد. همان‌گونه که انتظار می‌رود، میزان بقای جنین و مادر با درصد مساحت سطح سوخته ارتباط مستقیم دارد (Parikh, ۲۰۱۵). Karimi و همکاران وی (۲۰۰۹) گزارش نمودند که نرخ موربیدیت و مورتالیت در آسیب‌های استنشاقی و اقدام برای خودکشی بالاتر است. میزان مرگومیر کلی ۴۰۰ زن از ۷ مطالعه با افزایش درصد سطح سوختگی بدن به صورت خطی افزایش پیدا کرد (تصویر ۱۲-۴۷). میزان مرگومیر مادر برای سوختگی‌های ۲۰، ۴۰ و ۶۰ درصد به ترتیب ۴، ۳۰ و ۹۳ درصد بود. میزان مربوط به

۲۰۱۵). در صورت عدم دسترسی به تجهیزات (مانند ایست‌هایی که در خارج از محیط بیمارستان روی می‌دهند)، یک نفر بر روی کف زمین زانو زده و پشت بیمار را بر روی ران‌های خود قرار داده و به این طریق یک "گوه انسانی" می‌سازد (Whitty, ۲۰۰۲).

■ زایمان سزارین

طی احیای مادر به دلیل موانع ناشی از بارداری در عملیات CPR، زایمان اورژانسی حول و حوش مرگ جهت حفظ جنین و بهبود کیفیت احیای مادر می‌بایست مدنظر قرار گیرد. طی سال‌های اخیر، بسیاری از مؤلفان توصیه نموده‌اند در صورتی که جنین قابلیت زنده ماندن داشته باشد، ظرف ۴ تا ۵ دقیقه پس از آغاز CPR، زایمان سزارین انجام پذیرد (Drukker, ۲۰۱۴). آنچه مسلم است این که، هر چه فاصله ایست قلبی تا زمان زایمان بیشتر شود، احتمال تولد نوزادی با دستگاه عصبی سالم از طریق سزارین حول و حوش مرگ کمتر می‌شود (Katz, ۲۰۱۲). ۹۸ درصد از نوزادانی که ظرف پنج دقیقه پس از ایست قلبی به دنیا می‌آیند، از لحاظ نورولوژیک سالم هستند؛ این میزان پس از ۶ تا ۱۵ دقیقه به ۸۳ درصد، پس از ۱۶ تا ۲۵ دقیقه به ۳۳ درصد و پس از ۲۶ تا ۳۵ دقیقه به ۲۵ درصد می‌رسد (Clark, ۱۹۹۷). این امر به همراه شواهد دال بر اینکه زایمان ممکن است احیای مادر را نیز بهبود بخشد، سبب شده است کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷b) توصیه کند، در این موارد طی ۴ دقیقه پس از ایست قلبی زایمان سزارین مدنظر قرار گیرد.

غلبه بر این مشکل جدی و گاهی اوقات جدال برانگیز تنها بر پایه شواهد میسر نیست. Katz و همکاران وی (۲۰۰۵) با مرور مقالاتی که مجموعاً ۳۸ مورد زایمان سزارین را در حول و حوش زمان مرگ مورد بررسی قرار داده بودند به این نتیجه رسیدند که انتخاب بیماران با یک "سوگیری (bias) انتخاب بزرگ" همراه بوده است. Katz و همکاران وی نهایتاً نتیجه گرفتند مقالات مزبور از این نکته که انجام زایمان سزارین ظرف ۴ دقیقه پس از ایست قلبی مادر، باعث بهبود پیش‌آگهی مادر و جنین می‌شود، حمایت می‌کنند؛ هرچند اثبات این مسأله بسیار دشوار است. همان‌گونه که Clark (۱۹۹۷) و Rose (۲۰۱۵) و همکارانشان تأکید ورزیده‌اند و نیز براساس تجربیات ما، به ندرت می‌توان در عمل به این اهداف دست یافت. به طور مثال، اکثر موارد ایست

گزارش موردی (case report) از اصابت صاعقه در دوران بارداری مورد بررسی قرار دادند. و ۵۰ درصد مرگ داخل رحمی را گزارش کردند.

احیای قلبی-ریوی

براساس تخمین‌های نمونه‌های بستری در سرتاسر کشور، ایست قلبی در حدود یک از ۱۲۰۰۰ زایمان رخ می‌دهد (Mhyre, ۲۰۱۴). شایع‌ترین علل زمینه‌ای، خونریزی، نارسایی قلبی، امبولی مایع آمینوتیک، و سپیس هستند. جامعه پری‌ناتولوژی و بیهوشی زنان زایمان (Lipman, ۲۰۱۴) و کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷b) ملاحظات عمومی مربوط به برنامه‌ریزی و تجهیزات لازم برای احیای قلبی-عروقی را مورد بازبینی قرار داده است. در نیمه دوم بارداری، احیای قلبی-ریوی (CPR) مستلزم رعایت برخی ملاحظات خاص است که در دستورالعمل ۲۰۱۰ جامعه قلب آمریکا به آن اشاره شده است (Jeejeebhoy, ۲۰۱۵). براساس این دستورالعمل، موارد زیر به عنوان اقدامات استاندارد در زنان باردار بدحال درنظر گرفته می‌شوند: (۱) از بین بردن فشار احتمالی بر روی ورید اجوف با جابجایی رحم به سمت خارج و چپ، (۲) تجویز اکسیژن ۱۰۰ درصد، (۳) برقراری یک راه وریدی بالاتر از دیافراگم، (۴) ارزیابی بیمار از نظر هیپوتانسیون نیازمند درمان که به صورت فشارخون سیستولیک کمتر از ۱۰۰ mmHg یا کمتر از ۸۰ درصد پایه تعریف می‌شود و (۵) بررسی علل احتمالی بیماری حاد و درمان این اختلالات در زودترین زمان ممکن.

موقعیت قلب با فشار آوردن بر سطح خارجی قلب در زنان باردار مشابه زنان غیر باردار است (Holmes, ۲۰۱۵). در زنان غیرباردار وارد آوردن فشار بر سطح خارجی قفسه سینه باعث می‌شود تا برون‌ده قلب تنها به ۳۰ درصد حالت نرمال برسد. در اواخر بارداری این میزان حتی ممکن است کمتر شود، زیرا فشار رحم بر روی آئورت و وریدهای اجوف باعث کاهش بازگشت وریدی و نیز جریان رو به جلو می‌گردد (Clark, ۱۹۹۷، نلسون، ۲۰۱۵). به این ترتیب لازم است همگام با سایر تلاش‌هایی که در راستای احیا صورت می‌گیرند، رحم نیز جابه‌جا شود. رحم را می‌توان با کج کردن تخت عمل به یک سمت و قرار دادن یک جسم گوه‌ای (مانند گوه احیای کاردیف^۱) در زیر هیپ راست یا با فشار دادن رحم به سمت چپ جابجا کرد (Rees, ۱۹۸۸، Rose,

1- cardiff resuscitation wedge

2- human wedge

قلبی در شرایط کنترل نشده رخ می‌دهند و بنابراین زمان شروع CPR به تنهایی از ۵ دقیقه اول تجاوز می‌کند. بدین ترتیب زایمان سزارین «اورژانسی» از تلاش‌های احیایی فراتر می‌رود، بدون بیهوشی یا وسایل جراحی مناسب صورت می‌گیرد و به احتمال زیادی به مرگ مادر می‌انجامد. علاوه بر این، افتراق میان سزارین حول و حوش زمان مرگ و سزارین پس از مرگ الزامی است (Katz، ۲۰۱۲؛ Rose، ۲۰۱۵). در نهایت، در هر روشی که مورد انتخاب قرار گیرد بقای مادر بر بقای جنین ارجح است یا بالعکس و بنابراین مسائل اخلاقی غیرقابل حلی مطرح می‌شوند. Katz (۲۰۱۲) اخیراً مروری بر زایمان سزارین حول و حوش زمان مرگ انجام داده است.

■ مرگ مغزی مادر

گاه زن بارداری که پنداشته می‌شود جنین وی در سلامت کامل به سر می‌برد، تحت حمایت‌های سوماتیک قرار می‌گیرد؛ این کار تا زمانی ادامه می‌یابد که جنین بالغ شده یا قابلیت حیات پیدا کند. این مسأله در فصل ۶۰ مورد بحث قرار گرفته است.

گزیدگی‌ها

Brown و همکاران (۲۰۱۳) طی مطالعه مروری که انجام دادند گزارش نمودند که گزیدگی‌های دارای اهمیت بالینی در زنان باردار در اثر گزش مار، عنکبوت، عقرب، ستاره دریایی و پرده‌بالان نظیر زنبور، زنبور سرخ و مورچه رخ می‌دهند. عوارض سوء با تأثیرات ایجاد شده در مادر مرتبط‌اند. این متخصصین به این نتیجه رسیدند که شواهد اندکی در حمایت از استفاده از رویکرد اختصاصی زهر که شامل مراقبت‌های علامتی، تجویز پادزهر در صورت لزوم، درمان آنافیلاکسی و ارزیابی جنین می‌باشد وجود دارد. الگوی درمان گزش مار برای آمریکای شمالی توسط Lei و همکاران تدوین شده است (۲۰۱۵).

منابع

- Medicine: Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units. *Crit Care Med* 26:607, 1998
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Intimate partner violence. Committee Opinion No. 518, February 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. Executive summary. *Obstet Gynecol* 122:1122, 2013
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Sexual assault. Committee Opinion No. 592, April 2014, Reaffirmed 2016
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Access to emergency contraception. Committee Opinion No. 707, July 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Critical care in pregnancy. Practice Bulletin No. 170, October 2016, Reaffirmed 2017b
- Amey BW, McManus WF, Goodwin CW, et al: Thermal injury in the pregnant patient. *Surg Gynecol Obstet* 161:209, 1985
- Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369:840, 2013
- Amelmi A, Ruggieri VG, Lerheulle J, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *J Card Surg* 30(10):781, 2015
- ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 307(23):2526, 2012
- ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL: Goal-directed resuscitation for patients with septic shock. *N Engl J Med* 371(16):1496, 2014
- Aurigemma GP, Gaasch WH: Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351:1097, 2004
- Rarochia AV, Cui X, Vilberg D, et al: Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38:668, 2010
- Barraco RD, Chiu WC, Clancy TV, et al: Practice management guidelines for the diagnosis and management of injury in the pregnant patient: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 69(1):211, 2010
- Baskett TF, O'Connell CM: Maternal critical care in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Can* 31(3):218, 2009
- Bauer ME, Lorenz RP, Bauer ST, et al: Maternal deaths due to sepsis in the state of Michigan, 1999–2006. *Obstet Gynecol* 126(4):747, 2015
- Benedetti TJ, Carlson RW: Studies of colloid osmotic pressure in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 135:308, 1979
- Biestert EM, Tomich PG, Esposito TJ, et al: Trauma in pregnancy: normal revised trauma score in relation to other markers of maternofetal status—preliminary study. *Am J Obstet Gynecol* 176:1206, 1997
- Black MC, Basile KC, Breiding MJ, et al: The National Intimate Partner and Sexual Violence Survey. 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/violenceprevention/nisvs/>. Accessed May 7, 2016
- Bourassa D, Bérubé J: The prevalence of intimate partner violence among women and teenagers seeking abortion compared with those continuing pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 29:415, 2007
- Breiding MJ, Basile KC, Smith SG, et al: Intimate partner violence surveillance: uniform definitions and recommended data elements. Version 2.0, 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/intimate-partnerviolence.pdf>. Accessed May 7, 2016
- Brodie D, Bacchetta M: Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 365(20):1905, 2011
- Brown HL: Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 114:147, 2009
- Brown MA, Sirlin CB, Farahmand N, et al: Screening sonography in pregnant patients with blunt abdominal trauma. *J Ultrasound Med* 24:175, 2005
- Brown S, Mozurkewich E: Trauma during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 40(1):47, 2013a
- Brown SA, Seifert SA, Rayburn WF: Management of envenomations during pregnancy. *Clin Toxicol* 51:3, 2013b
- Cahill AG, Basick JA, Stamilio DM, et al: Minor trauma in pregnancy—is the evaluation unwarranted? *Am J Obstet Gynecol* 198:208.e1, 2008
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370(15):1412, 2014
- Campbell JC, Glass N, Sharps PW, et al: Intimate partner homicide: review and implications of research and policy. *Trauma Violence Abuse* 8:246, 2007
- Catanzarte V, Willms D, Wong D, et al: Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet Gynecol* 97:760, 2001
- Centers for Disease Control and Prevention: Adverse health conditions and health risk behaviors associated with intimate partner violence—United States, 2005. *MMWR* 57(5):113, 2008
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR* 64(3):1, 2015
- Chantray AA, Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, et al: Pregnancy-related ICU admissions in France: trends in rate and severity, 2006–2009. *Crit Care Med* 43:78, 2015
- Chehbo A, Tan S, Kassab C, et al: Maternal sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 32(1):119, 2016
- Chen CY, Chen CP, Wang KC, et al: Factors implicated in the outcome of pregnancies complicated by acute respiratory failure. *J Reprod Med* 48:641, 2003

- Akhtar MA, Mulawkar PM, Kulkarni HR: Burns in pregnancy: effect on maternal and fetal outcomes. *Burns* 20:351, 1994
- Albright CM, Has P, Rouse DJ, et al: Internal validation of the sepsis in obstetric score to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 130:747, 2017
- Almog G, Liebergall M, Tsafir A, et al: Management of pelvic fractures during pregnancy. *Am J Orthop* 36:E153, 2007
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 8th ed. Elk Grove Village, 2017
- American College of Critical Care Medicine and the Society of Critical Care



@khu_medical

چاقی

ملاحظات کلی

ملاحظات کلی

بارداری و چاقی

کنترل قبل از زایمان

کنترل هنگام زایمان

جراحی باریاتریک

■ تعاریف و شیوع

برای تعریف و طبقه‌بندی چاقی از سیستم‌های مختلفی استفاده می‌شود. در حال حاضر، بیشتر از شاخص توده بدنی (BMI) - که شاخص کتلت ($Quetelet$) نیز خوانده می‌شود - استفاده می‌گردد. BMI با تقسیم وزن (kg) بر مجذور قد (m^2) به دست می‌آید (kg/m^2). مقادیر محاسبه شده BMI به صورت یک سری نمودار و اشکال گرافیکی مختلف، در دسترس می‌باشند؛ یک نمونه از نمودارهای مزبور را در تصویر ۱-۴۸ مشاهده می‌نمایید. طبق گزارش مؤسسه ملی بهداشت، (2000)، BMI نرمال بین $18.5 - 24.9 kg/m^2$ است؛ اگر BMI بین $25 - 29.9 kg/m^2$ باشد، فرد دارای اضافه وزن است و اگر BMI برابر $30 kg/m^2$ یا بیشتر باشد، فرد چاق است. چاقی خود به سه گروه تقسیم می‌گردد: کلاس I (BMI بین $30 - 34.9 kg/m^2$)؛ کلاس II (BMI بین $35 - 39.9 kg/m^2$)؛ و کلاس III ($BMI \geq 40 kg/m^2$ و بیشتر). اغلب به چاقی درجه سه، چاقی مرضی گفته می‌شود و چاقی فرا مرضی^۱ به $BMI \geq 50 kg/m^2$ گفته می‌شود.

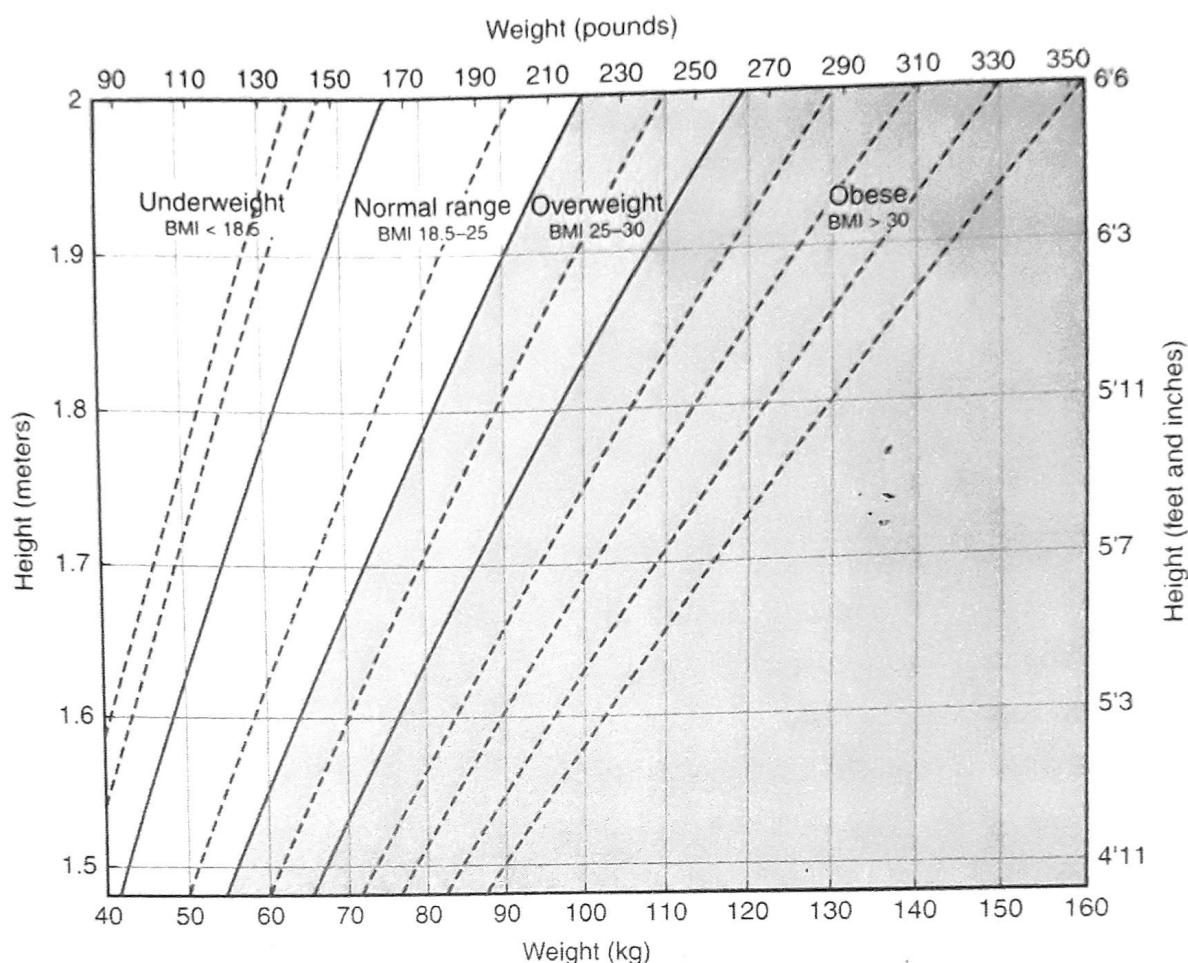
با این تعریف، از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۴ زنان کمی بیشتر از مردان به چاقی مبتلا بودند (۳۶ در مقابل ۳۴ درصد) (Ogden, ۲۰۱۵). در میان دختران و زنان، شیوع چاقی با افزایش سن افزایش می‌یابد و در میان قومیت‌ها متفاوت است (شکل ۲-۴۸). گرچه در حال حاضر چاقی در میان تمام سطوح احتمالی اقتصادی شایع است، با افزایش فقر، شدت کلی افزایش می‌یابد (Bilger, ۲۰۱۷). همچنین، استعداد ژنتیکی از لوکوس‌های ژنی

اخیراً بیماری را ویزیت می‌کردم که می‌پنداشت در آخرین ماه بارداری است، و با حرارت برایم توضیح می‌داد، اما در معاینه متوجه شدم که سائز رحمش طبیعی بود، و بزرگ شدن شکمش به علت رسوب سریع چربی است.

J. Whitridge Williams (1903)

در شروع قرن جدید، چاقی به عنوان مشکل بزرگی مطرح نبود، و به غیر از چند استثنا، ویلیامز به اثرات نامطلوب مامایی آن اشاره نکرده بود. اما در حال حاضر در بسیاری از جوامع ثروتمند اضافه وزن به عنوان یک مشکل عمده سلامتی مطرح است (GBD ۲۰۱۵، انجمن چاقی ۲۰۱۷). در واقع، تا سال ۲۰۱۴، بیش از یک سوم تمام بالغین ایالات متحده به چاقی مبتلا بودند (Ogden, ۲۰۱۵).

جوانب نامطلوب چاقی بر سلامتی حیرت‌انگیز است بیماری‌های مرتبط با چاقی عبارتند از دیابت، بیماری‌های قلبی، هیپرتانسیون، سکنه مغزی و استئوآرتریت. زنان چاقی که باردار می‌شوند و جنین آنها مستعد ابتلا به انواع مختلفی از عوارض وخیم مرتبط با حاملگی هستند. علاوه بر آن آثار طولانی‌مدت چاقی بر روی مادر و جنین شامل افزایش قابل توجه عوارض و مرگ‌ومیر است.



تصویر ۴۸-۱ نمودار مربوطه به تخمین شاخص توده بدنی (BMI). برای یافتن گروه BMI در یک فرد خاص، نقطه محل تلاقی قد و وزن وی را پیدا کنید.

در گردش می‌شود. کمبود آدیپونکتین سبب دیابت، افزایش فشارخون، فعال شدن سلول‌های اندوتلیالی، و بیماری قلبی - عروقی می‌شود.

سیتوکین‌هایی که سبب ایجاد مقاومت نسبت به انسولین می‌شوند (لپتین، رزیستین، $TNF-\alpha$ ، و IL-6) طی بارداری افزایش می‌یابند. در واقع آدیپوکتین‌ها (به خصوص سیتوکین‌های التهابی) می‌توانند برانگیزانندگان عمده مقاومت به انسولین باشند (Al-Badri - ۲۰۱۵؛ Yang، ۲۰۱۶). برعکس، آدیپونکتین نقش‌های ضد التهابی و حساس سازی نسبت به انسولین را دارد و توسط توده چربی، تنظیم منفی می‌شود. به عنوان مثالی از اثرات ناهمسان این آدیپوکتین‌ها، در دیابت بارداری، آدیپونکتین پایین است اما سطوح لپتین بالاست. تولید جفتی آدیپوکتین‌ها نیز مهم است و از طریق مکانیسم‌هایی که هنوز مشخص نشده‌اند، با رشد جنینی و چاقی در ارتباط است (Sattori، ۲۰۱۶).

متعددی شناسایی شده است. (Shungin، ۲۰۱۵؛ Locke، ۲۰۱۵).

■ پاتوفیزیولوژی بافت چربی

بافت چربی پیچیده‌تر از آن است که عملکرد آن تنها ذخیره انرژی باشد. بسیاری از انواع سلول‌ها در بافت چربی با سایر بافت‌ها از طریق عوامل اندوکراین و پاراکراین تعامل برقرار می‌کنند (آدیپوکتین‌ها یا آدیپوسایتوکین‌ها). برخی از آنها که عملکرد متابولیک دارند عبارتند از آدیپونکتین، لپتین، فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$)، اینترلوکین ۶ (IL-6)، رزیستین، ویسفاتین، آپلین، فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF)، لیپوپروتئین لیپاز، و فاکتور رشد شبه انسولینی. یک آدیپوکتین عمده، آدیپونکتین است که یک پروتئین ۳۰-kDa محسوب می‌شود. این ماده سبب افزایش حساسیت به انسولین، ممانعت از آزاد شدن گلوکز کبدی، و ایفای اثرات محافظتی قلبی - عروقی بر لیپیدهای پلاسمایی

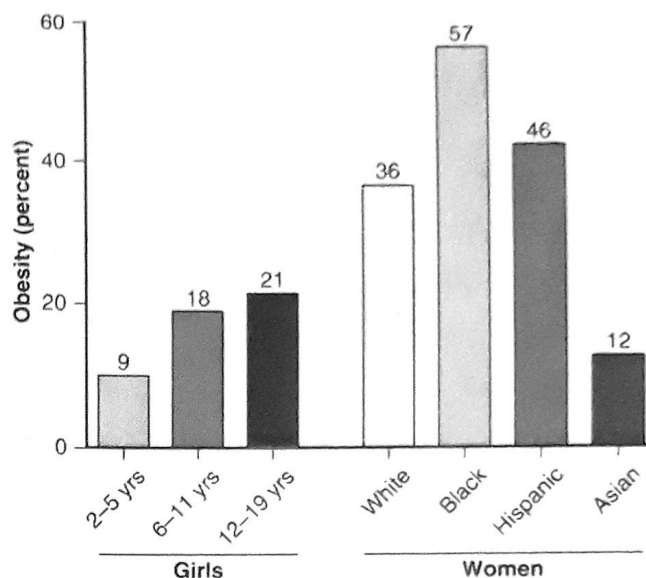
جدول ۱-۴۸. معیارهای مربوط به تشخیص سندرم متابولیک

افرادی که حداقل دارای سه مورد از خصوصیات ذیل باشند:

۱. دور کمر بالا^a
۲. هیپرتری گلیسریمی: $\geq 150 \text{ mg/dL}$
۳. لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)^b: کمتر از 50 mg/dL در زنان یا کمتر از 40 mg/dL در مردان
۴. فشارخون بالا: $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ^a
۵. گلوکز بالا در حالت ناشتا: $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ^a

براساس آستانه‌های مختص جمعیت و کشور

^b: افرادی که در آنها مقادیر فوق به دنبال مصرف دارو در سطح طبیعی حفظ می‌گردند، به عنوان افرادی که دارای این معیارها هستند، در نظر گرفته می‌شوند.



تصویر ۲-۴۸ شیوع چاقی در زنان و دختران در ایالات متحده در سال ۲۰۱۴-۲۰۰۹.

مطالعه بررسی ملی سلامت تغذیه (NHANES) که در مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها انجام شده است، شیوع سندرم متابولیک را در ایالات متحده در سال ۲۰۱۲، ۳۴ درصد ثبت کرده است (Moore, ۲۰۱۷). همانگونه که انتظار می‌رود، شیوع با افزایش سن، افزایش می‌یابد. شیوع آن در افراد ۱۸ تا ۲۹ سال، ۲۰ درصد و در افراد ۳۰ تا ۴۹ سال، ۳۶ درصد است.

■ بیماری کبد چرب غیرالکلی

به طور کلی می‌توان اظهار داشت که چاقی احشایی با محتوای چربی کبدی مرتبط است (Cornier, ۲۰۱۱). چاقی سبب تجمع بیش از حد چربی در کبد (استئاتوز کبدی) می‌شود که بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) نیز نامیده می‌شود. به ویژه در افرادی که مبتلا به سندرم متابولیک هستند استئاتوز می‌تواند به سمت استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) و سیروز و کارسینوم سلول کبدی پیشرفت کند. براین اساس، یک چهارم موارد بیماری‌های مزمن کبدی در کشورهای غربی ناشی از بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) هستند (Younossi, ۲۰۱۶). علاوه بر این، NAFLD یا شاخصی برای بیماری قلبی عروقی محسوب می‌شود و یا در پاتوژنز آن دخیل است. این امر می‌تواند با حالت پیش ترومبوزی وراثتی مرتبط باشد (Targher, ۲۰۱۶).

■ عوارض و مرگ‌ومیر ناشی از چاقی

سایر بیماران دچار عوارض شناخته شده‌ای مانند عدم تحمل

■ سندرم متابولیک

به دلیل عملکردهای چند جانبه‌ی پاراکرین و اندوکرین بافت چربی جای تعجب ندارد که افزایش بیش از حد آن مضر تلقی می‌شود (Cornier, ۲۰۱۱؛ Gilmore, ۲۰۱۵). یکی از مشکلات عمده این است که چاقی با برهم‌کنش بر عوامل وراثتی سبب ایجاد مقاومت به انسولین و در برخی موارد، سندرم متابولیک می‌شود. این مقاومت با اختلال متابولیسم گلوکز و مستعد شدن فرد جهت ابتلا به دیابت نوع دو مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین همچنین سبب ایجاد اختلالات تحت بالینی متعددی می‌شود که فرد را مستعد ابتلا به بیماری قلبی - عروقی می‌کند و آغاز آن را تسریع می‌نماید. مهم‌ترین اینها عبارت هستند از دیابت نوع دو، دیس‌لیپیدی، و فشارخون بالا که سندرم متابولیک را معین می‌کنند.

معیارهای به کار رفته جهت تعیین سندرم متابولیک در جدول ۱-۴۸ نمایش داده شده‌اند (Alberti, ۲۰۰۹). دور کمر معیار ترجیحی برای غربالگری است، اما سه تا از پنج مورد فهرست شده برای تشخیص سندرم متابولیک کافی است. ذکر است که بیشتر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ براساس این معیار، سندرم متابولیک دارند. همچنین، زنان چاق مبتلا به فشارخون معمولاً سطوح پلاسمایی انسولین بالایی دارند و حتی در زنان با چاقی مرکزی بالاتر هم هست (Fu, ۲۰۱۵).

(Hainer, ۲۰۱۳). علیرغم این، فواید سلامتی طبیعی ساری وزن نیز به خوبی مثبت شده‌اند (Cheung, ۲۰۱۷).

■ درمان چاقی

کاهش وزن برای افراد چاق، امری بسیار دشوار است. حتی در صورت کاهش وزن، حفظ آن در طولانی مدت به همین میزان سخت و دشوار است. متخصصین زنان و زایمان تشویق می‌شوند که به کاهش وزن در زنان بالغ چاق کمک کنند. رویکردهای موفق عبارتند از تکنیک‌های جراحی، دارویی، رفتاری یا ترکیبی از این روش‌ها (Dixon, ۲۰۱۶). تغییرات رژیم غذایی و ورزش منجر به کاهش وزن و میزان سندرم متابولیک مربوط به آن می‌شود (Garvey, ۲۰۱۶; Martin, ۲۰۱۶). هنگامی که این روش‌ها در ترکیب با جراحی چاقی انجام شود، کنترل گلوکز در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بهبود می‌یابد (Schauer, ۲۰۱۴). با این حال، مداخلات طبی و جراحی، میزان شکست طولانی مدت قابل ملاحظه‌ای دارد؛ تا ۵۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت جراحی چاقی قرار می‌گیرند (Mingrone, ۲۰۱۵).

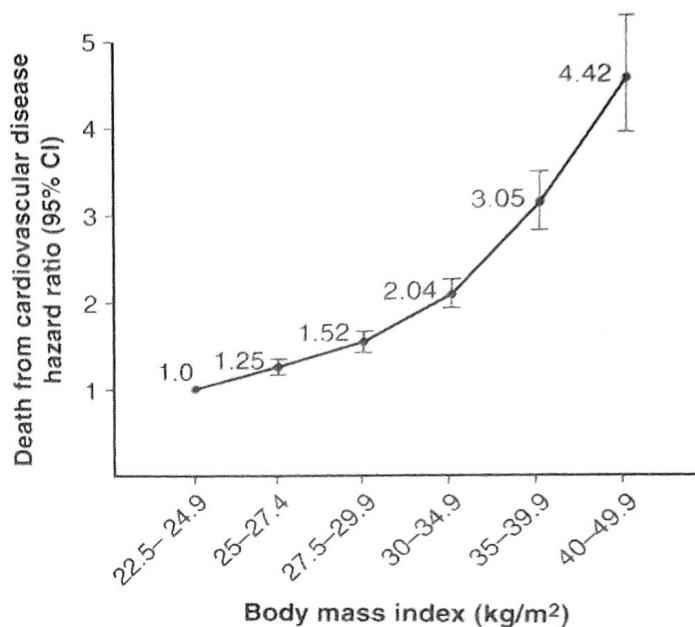
بارداری و چاقی

زنان چاق بی‌تردید مشکلاتی در باروری دارند (انجمن طب باروری آمریکا، ۲۰۱۵). به بیانی دیگر با مشکلاتی در بارداری شدن؛ از دست رفتن زودرس یا راجعه محصول بارداری؛ وضع حمل پره‌ترم؛ و با میزان بالای عوارض مامایی، طبی، و جراحی همراه با بارداری، زایمان، وضع حمل و دوران نفاس روبرو هستند (کالج زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۵). همچنین، شکست داروهای پیش‌گیری از بارداری خوراکی در زنان چاق متحمل‌تر است (فصل ۳۸). در نهایت در شیرخواران (و در آینده افراد بزرگسال) مادران چاق میزان عوارض، مرگ‌ومیر و چاقی به همان نسبت افزایش دارد (Godfrey, ۲۰۱۷; Reynolds, ۲۰۱۳).

شیوع بارداری‌های همراه چاقی در این کشور افزایش قابل توجهی داشته است. تجارب ما در بیمارستان پارکلند نیز مشابه است و در سه دوره زمانی در تصویر ۴-۴۸ مشاهده می‌شود.

■ عوارض مادری

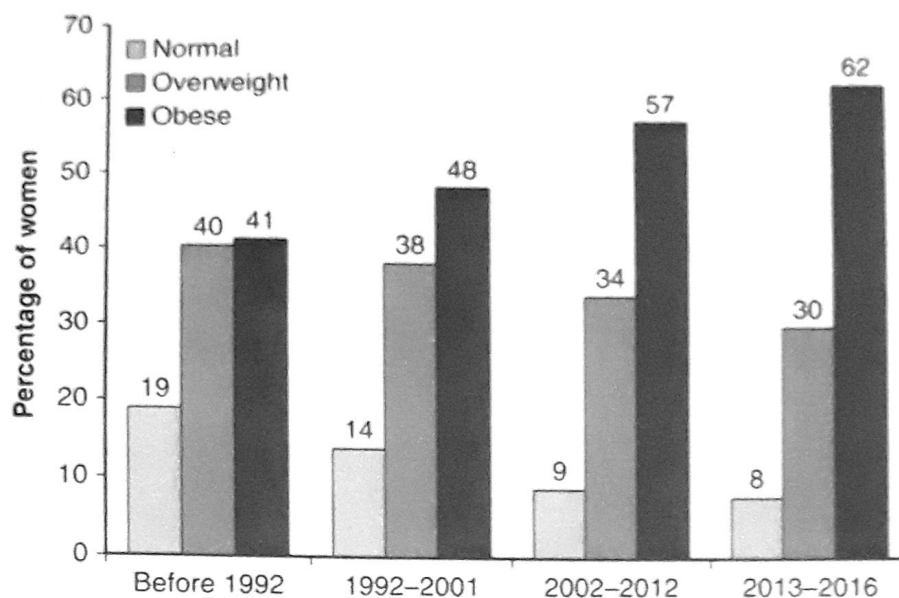
در زنان دچار اضافه وزن، میزان بیشتری از پیامدهای نامطلوب در بارداری مشاهده می‌شود (Schummers, ۲۰۱۵). در جدول



تصویر ۳-۴۸ خطر نسبی تخمین زده شده (CI ۹۵٪) برای مرگ ناشی از بیماری قلبی عروقی براساس BMI مابین ۱/۴۶ میلیون مرد و زن سفیدپوست بالغ

گلوکز، افزایش فشارخون، اختلالات لیپدمی، و سندرم متابولیک می‌شوند. علاوه بر این، سندرم متابولیک و چاقی با بیماری قلبی عروقی (مانند انفارکتوس میوکارد، فیبریلاسیون دهلیزی، نارسایی قلبی، و سکته) در ارتباطند (Long, ۲۰۱۶). مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک موجب تغییرات ساختاری مغز و حافظه و عملکرد اجرایی ضعیف‌تر در بزرگسالان می‌شود. عوارض مشابهی در بالغین دیده می‌شود، که مطرح کننده این است که اثرات سندرم متابولیک بر عملکرد عصبی شناختی، به صورت مستقل از بیماری عروقی انسدادی، قابل توجه می‌باشند (Rusinek, ۲۰۱۴).

Peeters (۲۰۰۳) و Fontaine (۲۰۰۳) و همکارانشان در مطالعات پیگیری انجام شده توسط مطالعه Framingham قلب و مطالعه هم‌گروهی NHANESIII نشان دادند که وزن بیش از حد با افزایش مرگ‌ومیر زودرس مرتبط است. میزان مرگ‌ومیر براساس داده‌های جمع‌آوری شده از ۱۹ مطالعه آینده‌نگر در تصویر ۳-۴۸ به نمایش درآمده است. در این مطالعات و سایر مطالعات انجام شده خطر مرگ‌ومیر ناشی از بیماری قلبی عروقی و سرطان به طور مستقیم با افزایش BMI، بالا می‌رفت. البته فرضیه‌ای نیز به نام تناقض چاقی وجود دارد که مطرح کننده این است که در گروه‌های مشخصی، چاقی موجب مزیت بقا می‌شود



تصویر ۴-۴ افزایش شیوع چاقی طی چهار دوره زمانی در زنان باردار که براساس نخستین ویزیت پره‌ناتال‌شان در بیمارستان پارک‌لند طبقه‌بندی شده‌اند.

شواهد غیر قابل انکار بین افزایش BMI مادری و بروز پره‌اکلامپسی در تصویر ۴-۶ نمایش داده شده است. در مطالعه بزرگی در کانادا و توسط انجمن وضع حمل ایمن، مشاهدات مشابهی گزارش شد (Kim, ۲۰۱۶; Schummers, ۲۰۱۵).

چاقی و افزایش فشارخون، عوامل همراه شایعی در نارسایی قلبی حول و خوش زایمان می‌باشند (Cunningham, ۱۹۸۶, ۲۰۱۲). استوارت و همکاران مطالعه آینده‌نگری راجع به اثر چاقی بر تغییر شکل قلبی در بارداری بر روی ۱۴ زن با وزن طبیعی و ۹ زن چاق یا دچار اضافه وزن انجام دادند (ص ۶۱، شکل ۸-۴). تغییر شکل به سمت داخل در زنان چاق یا دچار اضافه وزن بیشتر بود (تصویر ۴-۷). گرچه، تا ۳ ماه بعد از بارداری به حد طبیعی رسید.

همان‌گونه که در جدول ۴-۲ نمایش داده شده است، چاقی و دیابت بارداری ارتباط جدا نشدنی دارند. همراهی این دو و اثرات نامطلوبشان بر پیامدهای بارداری در فصل ۵۷ بحث شده است.

بیماری کبد چرب غیر الکلی با پیامدهای بارداری نامطلوب متعددی همراهی دارد. در مطالعه کوهورت بر روی ۱۱۰ زن دچار NAFLD، خطر پره‌اکلامپسی، تولد پیش از موعد، نوزادان دچار وزن کم هنگام تولد، زایمان سزارین، و دیابت بارداری افزایش

۴-۲ نتایج پنج مطالعه بر روی بیش از یک میلیون بارداری نمایش داده شده است. گرچه به اندازه مطالعه کوهورت افراد چاق مبالغه‌آمیز نیست، اما میزان تقریباً تمام عوارض در زنان دچار اضافه‌وزن بیشتر از افرادی است که BMI طبیعی دارند.

در زنان چاق، تعاریف مورد استفاده در مطالعات پیامدهای نامطلوب تفاوت گسترده‌ای دارند، و BMI بیش از 30 kg/m^2 تا 50 kg/m^2 به عنوان آستانه مطرح هستند (Crane, ۲۰۱۳; Denison, ۲۰۰۸; Stamilio, ۲۰۱۴). در میان پیامدها، Mariona و همکاران (۲۰۱۷)، مرگ‌های مادری را در میشیگان بررسی کردند و دریافتند که خطر مرگ مادری در زنان چاق تقریباً چهار برابر بوده است. زنان مبتلا به چاقی فرامرضی دچار چهار بالایی از عوارض مادری و نوزادی شامل پره‌اکلامپسی، رشد بیش از حد جنین، و زایمان سزارین، و حتی میزان بیشتر آسیب‌رسانی مکنونیوم، حمایت تهویه‌ای، و مرگ نوزادی می‌شوند (Marshall, ۲۰۱۴; Smid, ۲۰۱۶). اطلاعات مطالعه بزرگی در تصویر ۴-۵ نمایش داده شده است.

از همه مهمتر میزان بسیار بالای افزایش فشارخون و دیابت بارداری است. همانطور که قبلاً شرح داده شد، چاقی و سندرم متابولیک، با مقاومت به انسولین مشخص می‌شود که موجب التهاب خفیف و فعال شدن اندوتلیوم می‌شود (Ma, ۲۰۱۶). این اثرات نقش مهمی را در پره‌اکلامپسی ایفا می‌کنند (فصل ۴۰).

جدول ۲-۴۸ اثرات نامطلوب بارداری در زنان چاق و دچار اضافه وزن

| شیوع (%) به همراه OR ^۱ و بازه اطمینان ۹۵% | | | عوارض |
|--|---------------------------------|---|---------------------------|
| زنان چاق با BMI > ۳۰ | زنان دچار اضافه وزن BMI=۲۵-۲۹/۹ | شیوع (%) در زنان با BMI طبیعی ۱۸/۵-۲۴/۹ | |
| تعداد=۷۸۰۴۳ | تعداد=۲۲۸۹۴۵ | تعداد=۶۲۱۰۴۸ | |
| OR ۴/۰۴ (۳/۹۴-۴/۱۵) ۸/۶ | OR ۱/۹۱ (۱/۸۶-۱/۹۶) ۴/۳ | ۲/۳ | دیابت بارداری |
| OR ۳/۱۷ (۳/۰۸-۳/۲۵) ۸/۱ | OR ۱/۶۰ (۱/۵۶-۱/۶۴) ۴/۳ | ۲/۷ | پره‌کلامپسی |
| OR ۱/۲۸ (۱/۲۳-۱/۳۴) ۴/۸ | OR ۱/۰۹ (۱/۰۵-۱/۱۳) ۴/۱ | ۳/۸ | زایمان زودرس |
| OR ۱/۶۰ (۱/۵۷-۱/۶۴) ۲۹/۷ | OR ۱/۱۹ (۱/۱۷-۱/۲۱) ۲۳/۸ | ۲۰/۹ | تحریک زایمان |
| OR ۱/۸۵ (۱/۸۱-۱/۸۹) ۱۱/۵ | OR ۱/۲۸ (۱/۲۶-۱/۳۱) ۸/۳ | ۶/۶ | وضع حمل پیش از موعد یا |
| OR ۱/۹۲ (۱/۸۸-۱/۹۶) ۳۹/۳ | OR ۱/۳۷ (۱/۳۴-۱/۳۹) ۳۱/۵ | ۲۵/۲ | زایمان سزارین اختیاری |
| OR ۱/۱۴ (۱/۰۸-۱/۲۱) ۲/۳ | OR ۱/۲۲ (۱/۱۷-۱/۲۸) ۲/۴ | ۲/۰ | دیس توشی شانه |
| OR ۱/۳۴ (۱/۳۱-۱/۳۷) ۸/۷ | OR ۱/۲۹ (۱/۲۶-۱/۳۱) ۸/۴ | ۶/۷ | خونریزی بعد از زایمان |
| OR ۱/۲۸ (۱/۱۵-۱/۴۳) ۰/۸ | OR ۱/۱۶ (۱/۰۶-۱/۲۶) ۰/۷ | ۰/۶ | عفونت لگنی |
| OR ۲/۷۰ (۲/۴۲-۳/۰۱) ۱/۰ | OR ۱/۴۲ (۱/۲۸-۱/۵۸) ۰/۵ | ۰/۴ | عوارض یا عفونت زخم |
| OR ۲/۰۴ (۱/۹۹-۲/۱۰) ۱۶/۳ | OR ۱/۵۷ (۱/۵۴-۱/۶۱) ۱۳/۱ | ۸/۷ | جنین بزرگ برای سن بارداری |
| OR ۲/۶۰ (۲/۵۰-۲/۷۱) ۵/۱ | OR ۱/۸۱ (۱/۷۴-۱/۸۸) ۳/۶ | ۲/۰ | ماکروزومی |
| OR ۱/۷۱ (۱/۵۶-۱/۸۷) ۰/۵ | OR ۵/۸۹ (۵/۵۷-۶/۲۲) ۱/۸ | ۰/۳ | مردم‌زایی |

۱: هنگامی که OR به همراه بازه اطمینان ۹۵٪ با گروه BMI طبیعی مقایسه شود، با اهمیت تلقی می‌شود.

BMI: شاخص توده بدنی.

۱

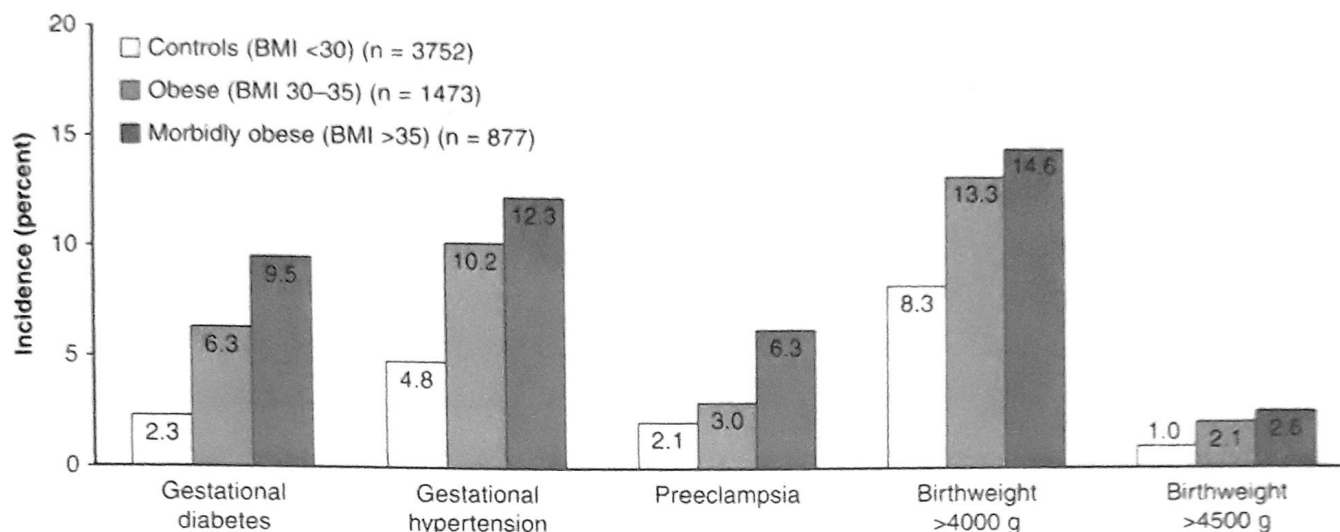
در سال ۲۰۱۴، خطر افسردگی در زنان چاق و یا دچار اضافه‌وزن در طول بارداری و بعد از آن، بسیار بیشتر گزارش شد. همچنین زنان چاق با احتمال بیشتری اضطراب را در طول بارداری تجربه می‌کنند.

■ مرگومیر پری‌ناتال

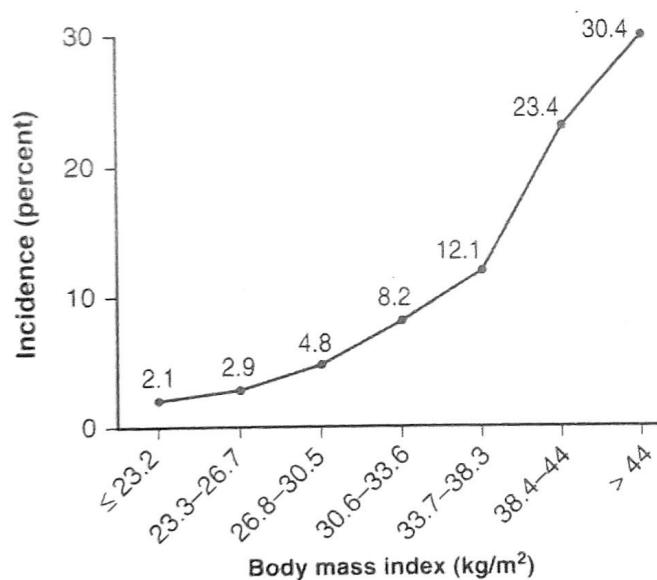
با افزایش شدت چاقی شیوع مرده‌زایی افزایش می‌یابد (Ovesen, ۲۰۱۱; Schummers, ۲۰۱۵; Flenady و همکارانش ۲۰۱۱) با بررسی قریب به ۱۰۰ مطالعه جمعیت محور دریافتند که چاقی بالاترین مقام را در بین عوامل خطر ساز تعدیل مرده‌زایی به خود اختصاص داده است. Yao و همکاران (۲۰۱۴)، در مقایسه زنان باردار چاق فرامرضی با زنان باردار با وزن نرمال، در هفته ۳۹ و ۴۱ به ترتیب، میزان مرده‌زایی را ۵/۷ و ۱۳/۶ برابر

یافته بود (Hagström, ۲۰۱۶). در مطالعه آینده‌نگری بر روی ۴۷۶ بارداری، شواهد سونوگرافیک NAFLD مادری در سه ماهه اول با دیابت بارداری ارتباط قوی داشت (De Souza, ۲۰۱۶a,b). Meyer و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند که زنان باردار چاق و دچار اضافه‌وزن، در مقایسه با زنان با وزن طبیعی، نسبت بیشتری از لیپوپروتئین III با غلظت پایین (LDL-III) دارند. غالبیت LDL-III، نشانی از تجمع چربی خارج کبدی است که خاص NAFLD است. در بیمارستان پارکلند، به صورت شایعی به زنان باردار چاقی بر می‌خوریم که مبتلا به NAFLD هستند و شواهدی از استئاتوهپاتیت که با افزایش سطوح سرمی ترانس‌آمینازهای کبدی تظاهر می‌یابد، دارند. در موارد نادری، بیوپسی کبدی برای رد کردن سایر علل ضروری است.

علاوه بر این عوارض متابولیک، معیارهای کیفیت زندگی نیز از چاقی در طول بارداری تأثیر منفی می‌گیرند (Amador, ۲۰۰۸; Ruhstaller, ۲۰۱۷). در یک بررسی جامع توسط Molyneaux،



تصویر ۴۸-۵ میزان بروز پیامدهای انتخابی بارداری در ۱۶، ۱۰۲ زن در کارآزمایی FASTER (ارزیابی خطر سه ماهه اول و دوم بارداری) براساس وضعیت BMI.



تصویر ۴۸-۶ مطالعه هیپرگلیسمی و پیامدهای نامطلوب بارداری (HAPO): فراوانی پره‌اکلامپسی براساس BMI.

گزارش کردند. قابل توجه است که ۲۵ درصد موارد مرده‌زایی ترم در این مطالعه در زنان چاق رخ داد. افزایش فشارخون مزمن به همراه پره‌اکلامپسی که بر آن سوار شده که ناشی از چاقی می‌باشد، یکی از علل میزان بالای مرده‌زایی است.

لیندام و همکاران (۲۰۱۶)، با ارزیابی میزان مرگ پری ناتال، گزارش کردند که BMI بالای مادری در اوایل بارداری به عنوان یک عامل خطر مطرح است. خطر مرگ نوزادی نیز در زنان چاق بیشتر است (Johansson، ۲۰۱۴؛ Meehan، ۲۰۱۴). در نهایت، Villamor و Cnattingius (۲۰۱۶) ذکر کردند که افزایش وزن بین بارداری‌ها، به عنوان عامل خطری برای مرگ و میر پری‌ناتال مطرح است، در حالی که در زنان دچار اضافه‌وزن، کاهش وزن بین بارداری‌ها، از این خطر می‌کاهد.

■ عوارض پری‌ناتال

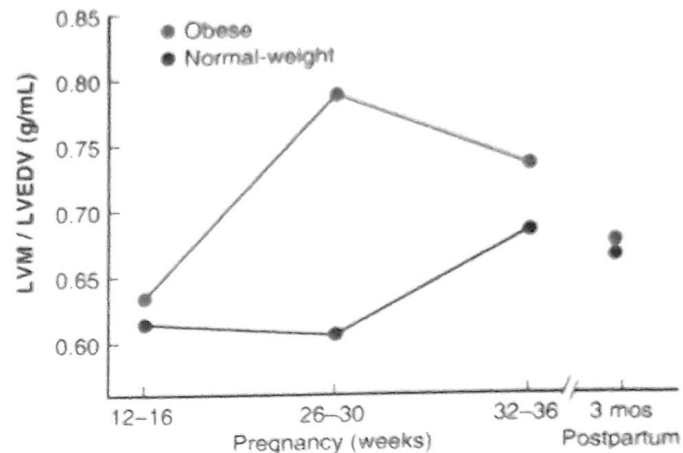
در زنان چاق عوارض جنینی و نوزادی هر دو افزایش می‌یابند. طی مطالعه نظارت بر عوامل خطر ساز نقایص زمان تولد در آتلانتیک میزان بروز ناهنجاری‌های مختلف در زنان چاق دو تا سه برابر افزایش داشت (Watkins، ۲۰۰۳). Rosmussen و همکارانش (۲۰۰۸) متاآنالیزی انجام دادند و دریافتند که خطر نقایص لوله عصبی در زنان دارای اضافه وزن، چاق، و به شدت چاق به ترتیب ۱/۲، ۱/۷ و ۳/۱ برابر افزایش دارد. طی متاآنالیزی

دیگر مشخص شد که چاقی مادر ارتباطی قابل توجه دارد با افزایش خطر ناهنجاری‌های گسترده طیف (Stothard، ۲۰۰۹). در مطالعه ملی پیش‌گیری از نقایص تولد ارتباطی ما بین BMI و نقایص قلبی مادرزادی وجود داشت (Gilboa، ۲۰۱۰). در هر حال Biggio و همکارانش (۲۰۱۰) دریافتند که این امر می‌تواند با دیابت به عنوان یک کوفاکتور مرتبط باشد. طبق آنچه یادآوری

میزان نقایص هنگام تولد نیز در زنان دچار چاقی بررسی بیشتر است (Stothard, ۲۰۰۹). در زنان دچار افزایش وزن چاقی، و چاقی شدید، به ترتیب افزایش ریسک ۱/۷، ۱/۲ و ۳/۱ برابری نقایص لوله عصبی دیده می‌شود (Rasmussen, ۲۰۰۸). مطالعه ملی پیش‌گیری از نقایص هنگام تولد، ارتباطی را بین BMI و نقایص قلبی مادرزادی گزارش کرد (Gilboa, ۲۰۱۰). با این حال، ممکن است این موضوع در ارتباط با دیابت به عنوان یک عامل همراه باشد (Biggio, ۲۰۱۰). این موضوع نیز مهم است که چاقی موجب کاهش دقت بررسی سونوگرافی مامایی و اختلال در شناسایی نقایص مادرزادی قبل از زایمان می‌شود (Adekola, ۲۰۱۵; Dashe, ۲۰۰۹; Weichart, ۲۰۱۱).

■ عوارض طولانی‌مدت در کودکان متولدشده از زنان چاق

زنان چاق، کودکانی چاق را به دنیا می‌آورند؛ در آینده، این کودکان خود به افرادی چاق بدل خواهند شد. Catalano و همکاران (۲۰۰۹) مطالعه‌ای را بر روی کودکان تا سن میانگین ۹ سال انجام دادند و ارتباط مستقیمی بین چاقی مادری قبل از بارداری و چاقی کودکی پیدا کردند. همچنین ارتباطاتی با چاقی مرکزی، فشارخون سیستولیک بالا، افزایش مقاومت به انسولین، و اختلالات لیپیدی (تمام اجزای سندرم متابولیک) گزارش کردند. Reynolds و همکاران (۲۰۱۳) میزان بیشتری از بیماری قلبی و عروقی و مرگ و میر به هر علتی را در ۳۷۷۰۹ فرزند بالغ زنان چاق و دارای اضافه وزن گزارش کردند. اثرات مشابهی بر سلامت قلبی متابولیک در فرزندان توسط Gaillard و همکاران (۲۰۱۶) گزارش شد. سایر اطلاعات از این پشتیبانی می‌کنند که افزایش وزن بیشتر از حد مادر در بارداری، پیش‌بینی کننده چاقی در فرزندان بالغ است (Lawrence, ۲۰۱۴; Reynolds, ۲۰۱۰). در نهایت میزان عدم تحمل گلوکز و سندرم متابولیک در میان کودکان زنان چاق بیشتر است (Gaillard, ۲۰۱۶; Tan, ۲۰۱۵). مکانیسم‌های بالقوه زیستی این ارتباطات، نامشخص هستند. اما این مطالعات احتمال برنامه ریزی جنینی را مطرح می‌کنند؛ به این صورت که محیط جنینی ممکن است منجر به پیامدهای نامطلوب سلامتی در بزرگسالی شود. البته روشن‌سازی در این زمینه به علت اطلاعات ناکافی در زمینه عوامل بالقوه مستعدکننده ژنتیکی و مادری در ارتباط با رژیم غذایی و فعالیت محدود است. علم اپی‌ژنتیک، پشتیبانی برای این احتمال فراهم



تصویر ۷-۴۸ تغییرات هندسی تغییر شکل بطنی در طول بارداری در زنان چاق و وزن طبیعی. LVM = توده بطن چپ، LVEDV: حجم بایان دیاستوسی بطن چپ.

شد نگرانی از غیرقابل اطمینان بودن غربالگری کالبدشناختی جنین به روش سونوگرافی در زنان چاق است (Dashe, ۲۰۰۹; Thornburg, ۲۰۰۹; Weichert, ۲۰۱۱).

دو کوفاکتور مهم و واسطه که در افزایش میزان عوارض پری‌ناتال دخیل هستند عبارت‌اند از فشارخون بالای مزمن و دیابت شیرین که هر دوی آنها با چاقی در ارتباط هستند. در زنانی که از این موارد رنج می‌برند میزان وضع حمل پره‌ترم و محدودیت رشد جنین بالاتر است (McDonald, ۲۰۱۰; Waldenström, ۲۰۱۴; Wang, ۲۰۱۱). همان‌طور که پیش از این گفته شد دیابت پیش از بارداری سبب افزایش میزان نقایص هنگام تولد می‌شود و دیابت بارداری سبب ایجاد عوارض ماکروزومی جنین و بزرگ بودن جنین برای سن بارداری می‌شود (فصل ۴۴).

حتی در نبود دیابت نیز شیوع نوزادان ماکروزوم در زنان چاق افزایش می‌یابد (Kim, ۲۰۱۶; Ovesen, ۲۰۱۱; Schummers, ۲۰۱۵). گروهی از مرکز پزشکی Metrohealth در Cleveland مطالعاتی را روی چاقی پیش از بارداری، وزن‌گیری دوران بارداری، و دیابت و ارتباط آنها با وزن دوران نوزادی و توده چربی انجام دادند (Catalano, ۲۰۰۹; Lassance, ۲۰۱۵; Ma, ۲۰۱۶; Yang, ۲۰۱۶). گرچه هر یک از این متغیرها با تولد نوزادانی بزرگ‌تر و تنومندتر مرتبط بودند، لیکن BMI پیش از بارداری بیشترین تأثیر را بر شیوع ماکروزومی نوزادان برعهده داشت.

اضافه وزن، در اثر وزن‌گیری بیش از حد بارداری، بیشتر دچار انباشت چربی می‌شوند تا افزایش توده عضله. در بررسی دیگری بر روی زنانی که بیش از میزان پیشنهادی وزن‌گیری داشته‌اند، میزان کلی اختلالات فشارخون، وضع حمل سزارین، و رشد بیش از حد جنینی افزایش داشته و تولد خودبه‌خودی پیش از موعد و کاهش رشد جنینی، کاهش داشته است (Johnson, ۲۰۱۳). با این حال، در بررسی براساس دسته‌بندی BMI، در میان ۱۹۳۷ زن دچار اضافه‌وزن، که وزن‌گیری بیش از حد داشتند میزان پره‌اکلاپسی، وضع حمل سزارین، و رشد بیش از حد جنینی افزایش قابل توجهی داشته است، اما این موضوع در مورد ۱۴۴۵ زن چاق صدق نمی‌کند.

در طول بارداری، زنان چاق یا دچار اضافه وزن، در مقایسه با زنان باردار با وزن طبیعی، وزن‌گیری بیشتری نسبت به میزان پیشنهادی دارند (Endres, ۲۰۱۵). علاوه بر این، زنان چاق و زنان دچار اضافه‌وزن، بعد از گذشت یک سال، باقی مانده وزن بعد از زایمان بیشتری دارند، و وزن یک سوم این افراد حداقل ۲۰ پوند (۹ کیلوگرم) بیشتر از وزن قبل از بارداریشان می‌باشد.

■ تغییرات رژیم غذایی

مداخلات متعددی بر رژیم غذایی وجود دارند که می‌توانند به محدود کردن وزن‌گیری و رسیدن به اهداف وزن‌گیری که در قسمت قبلی فهرست شده است، کمک کنند. انتخاب‌ها عبارتند از تغییرات سبک زندگی و فعالیت جسمانی. در یک کارآزمایی تصادفی بر روی ۳۰۰ زن دچار اضافه‌وزن، خطر دیابت بارداری با ورزش کاهش می‌یابد (Wang, ۲۰۱۷). با این حال، در کارآزمایی دیگری، ۷۵ زن دچار اضافه وزن به صورت تصادفی به دو دسته مراقبت معمول یا یک برنامه دوجرخه ثابت با شدت متوسط به مدت ۱۶ هفته که در اواسط بارداری شروع می‌شود، تقسیم شدند. پیامدهای مادری و نوزادی بین این دو گروه تفاوتی نداشت (Seneviratne, ۲۰۱۶). همچنین، بررسی پایگاه داده Cochrane بر روی ۱۱۴۴۴ زن، پیشنهاد می‌کند که مداخلات سبک زندگی، تنها موجب کاهش مختصری در وزن‌گیری مادر شده، و سودمندی‌شان بر رشد بیش از حد جنینی، میزان وضع حمل سزارین، و پیامد نامطلوب نوزادی، قابل توجه نیست (Muktabhat, ۲۰۱۵). راجع به پیامدهای نوزادی، موفقیت ضعیف مداخلات سبک زندگی در طول بارداری را به معرفی دیر هنگام (بعد از این که بیان زودرس ژن در جفت برنامه‌ریزی شد)

آورده است که اختلالات محیطی مادری - جنینی، رویدادهای بعد از زایمان را به طرز نامطلوبی تغییر می‌دهد (Kitsiou-Tzeli, ۲۰۱۷). همچنین احتمال مشارکت محیط مادر - فرزند بعد از تولد نیز وجود دارد (Gluck, ۲۰۰۹). این موضوع و سایر عوامل دخیل در برنامه‌ریزی جنینی در فصل ۴۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

درمان بعد از زایمان

■ وزن‌گیری مادر

مؤسسه طب (۲۰۰۹) شاخص‌های قلبی وزن‌گیری مادر را به روز رسانی کرده است (جدول ۴-۹). در مورد زنان دچار اضافه وزن، افزایش وزن ۱۵ تا ۲۵ پوند (۶/۸ تا ۱۱/۳ کیلوگرم) پیشنهاد می‌شود. در مورد زنان چاق، این مؤسسه ۱۱ تا ۲۰ پوند (۴/۸ تا ۹ کیلوگرم) را پیشنهاد می‌کند. قابل درک است که وزن مادر باید به میزان کافی برای تأمین افزایش بافت جفتی و جنینی و مایع آمیونیک و افزایش حجم خون مادری افزایش یابد. بنابراین، کاهش وزن مادر در طول بارداری توصیه نمی‌شود. کالچ زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۵) این رهنمود مؤسسه را تأیید کرده است.

با این حال این توصیه‌ها بدون شواهد علمی محکمی برای پشتیبانی مطرح شده است، و ارزششان ثابت نشده است (Rasmussen, ۲۰۱۰). به عنوان مثال، مطالعات جدید در مقوله اثر وزن‌گیری بر زنان چاق متفاوت هستند. Bodnar و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه‌ای بر روی ۴۷۴۹۴ زن چاقی که وزن‌گیری کافی هنگام بارداری نداشته‌اند، هیچ‌گونه افزایش خطر تولد نوزادان با وزن کم هنگام تولد یا کوچک برای سن بارداری را گزارش نکردند. Bogaerts و همکاران (۲۰۱۵) دریافتند که حتی کاهش وزن در زنان چاق نیز منجر به رشد ضعیف جنینی نمی‌شود. بر عکس، Hannaford و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که در زنان چاقی که کم‌تر از میزان توصیه‌های مؤسسه وزن‌گیری داشتند، احتمال به دنیا آوردن نوزاد کوچک برای سن بارداری، تقریباً سه برابر بیشتر است. مطالعه دیگری به صورت مشابهی در زنان چاقی که در طول بارداری وزن کم کردند، افزایش خطر دو برابری گزارش کرد (Cox Bauer, ۲۰۱۶).

جدای از وزن‌گیری ناکافی، افزایش وزن بیش از حد هنگام بارداری، منجر به خطرات بیشتری برای مادر چاق می‌شود. Berggren و همکاران (۲۰۱۶) ذکر کردند که زنان چاق و دچار

مرتبط دانسته‌اند (Catalano, ۲۰۱۵).

■ مراقبت‌های پره‌ناتال

با نظارت دقیق پره‌ناتال، اغلب نشانه‌های زودرس دیابت یا فشارخون بالا را می‌توان شناسایی کرد. آزمون‌های غربالگری استاندارد برای شناسایی ناهنجاری‌های جنینی کافی هستند در حالی که باید نگران محدودیت‌های سونوگرافی در شناسایی ناهنجاری‌های جنینی بود. ارزیابی دقیق رشد جنین به طور معمول نیاز به سونوگرافی‌های متوالی دارد. همچنین پایش خارجی قلب جنین در دوران پیش از زایمان نیز دشوارتر است.

اقدامات حین زایمان

زنان چاق در خطر بیشتر زایمان پیش از موعد یا عوارض حین زایمان هستند. این عوارض عبارتند از اختلالات زایمان یا بارداری طول کشیده (Carpenter, ۲۰۱۶). در مطالعه‌ای بر روی ۱۴۳۵۱۹ زن، احتمال زایمان خودبه‌خودی به موقع در زنان چاق، در حدود نصف زنان با وزن طبیعی بود (Denison, ۲۰۰۸). در بررسی بیش از ۵۰۰۰ زن باردار، در زنانی که $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ داشتند، مرحله اول زایمان پیشرفت آهسته‌تر و طول مدت بیشتری داشت (Norman, ۲۰۱۲).

■ القای زایمان

احتمال نیاز به القای زایمان در زنان چاق در مقایسه با زنان با وزن طبیعی دو برابر است (Denison, ۲۰۰۸). متأسفانه، احتمال این که زنان چاق القای ناموفق را تجربه کنند دو برابر بیشتر است، و این احتمال با افزایش درجات چاقی، افزایش می‌یابد (Wolfe, ۲۰۱۱). در بررسی گذشته‌نگر بر روی ۴۷۰ زن نولی‌پار با $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ و دهانه رحم نامناسب، افرادی که در هفته ۳۹ بارداری تحت القای زایمان قرار گرفتند، با افرادی که بعد ۳۹ هفته به صورت انتظاری درمان شدند مقایسه شدند (Wolfe, ۲۰۱۴). در دو سوم بارداری‌هایی که به صورت انتظاری درمان شدند، زایمان شروع شد یا کیسه آب پاره شد. در مقایسه با این کوهورت، در زنانی که تحت القای برنامه‌ریزی شده زایمان قرار گرفتند، میزان بیشتری از سزارین مشاهده شد (۲۶ در مقابل ۴۰ درصد). علاوه بر این، نوزادانشان بیشتر در بخش مراقبت ویژه نوزادان بستری می‌شدند (۶ در مقابل ۱۸). برعکس، Lee و

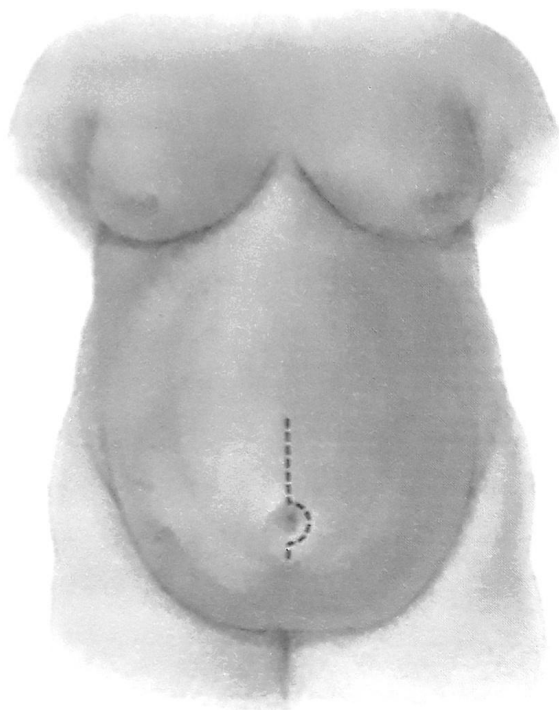
همکاران (۲۰۱۶) آمار ۷۴۷۲۵ وضع حمل زنان چاق را بررسی کرده و گزارش کردند که انتخابی در هفته‌های ۳۷ تا ۳۹ در زنان نولی‌پار و به خصوص زنان مولتی‌پار، منجر به میزان کمتر وضع حمل سزارین می‌شود. این نتایج همراه کننده، مشکلاتی را که کارکنان حوزه مامایی در مواجهه با تعارض منافع جنین و مادر چاق با آن رو به رو هستند را روشن می‌سازد. برای بررسی این موضوع، شبکه واحدهای طب مادر - جنین، در حال انجام یک کارآزمایی تصادفی القای زایمان در هفته ۳۹ بارداری در زنان نولی‌پار است.

■ خطرات بیهوشی

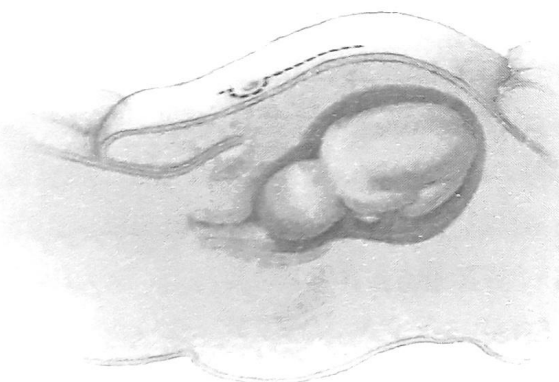
چالش‌هایی در بیهوشی زنان چاق وجود دارد که عبارتند از تعبیه مشکل بی‌دردی نخاعی یا اپیدورال و عوارض ناشی از انتوباسیون‌های ناموفق یا مشکل. توصیه شده است که زنان باردار دچار چاقی فرامرضی در طول مراقبت پره‌ناتال یا هنگام ورود به واحد زایمان توسط متخصص بیهوشی ارزیابی شوند (ACOG, ۲۰۱۷). با این که اساس مشاوره بیهوشی قبل از زایمان و دسترسی زودرس بی‌دردی اپیدورال منطقی به نظر می‌رسد، مقالات چاپ شده محدودی وجود دارند که فواید این موارد را ثابت کند (Eley, ۲۰۱۶).

در زنان دچار چاقی مرضی، بی‌دردی منطقه‌ای موجب زمان طولانی‌تر و تلاش‌های ناموفقی برای تعبیه بی‌دردی نخاعی می‌شود (Tonidandel, ۲۰۱۴). مهم‌تر از همه این که، با این حال نظر نمی‌رسد، بی‌دردی نخاعی در زنان چاق برای زایمان سزارین مزیتی بر ترکیب نخاعی - اپیدورال داشته باشد. به عنوان مثال، Ross و همکاران (۲۰۱۴) بی‌دردی نخاعی یکبارہ را با بی‌دردی ترکیبی نخاعی - اپیدورال مقایسه کرده و دریافتند که در بیماران دچار چاقی فرامرضی از هر دو روش می‌توان با سودمندی و عملکرد مشابه استفاده کرد.

زنان چاقی که تحت بی‌دردی منطقه‌ای قرار می‌گیرند که با کاهش فشارخون نسبی همراه شود، با شیوع بیشتری نوزادانی به دنیا می‌آورند که مبتلا به اسیدمی خون شریان بندناف هستند (احتمالاً به علت وضع حمل تأخیری). Edwards و همکاران (۲۰۱۳) مطالعه‌ای را بر روی ۵۷۴۲ زن چاق انجام دادند و دریافتند که با افزایش وزن، pH به صورت قابل توجهی کاهش



A



B

تصویر ۸-۴۸ برش شکم در زنان چاق. A. نمای فروتنال، خط نقطه چین نشان دهنده برش صحیح پوست جهت ورود به حفره شکم نسبت به چربی شکمی است. انتخاب این جایگاه دور ناف، امکان دسترسی به سگمان تحتانی رحم را فراهم می آورد. B. نمای ساژیتال.

رویکرد فوقانی استفاده نمی شود (McLean، ۲۰۱۲؛ Turan، ۲۰۱۶). بعضی از مطالعات مشاهداتی پیامدهای زخم را در برش های پوستی افقی و عمودی مقایسه کرده اند، اما نتایج در مورد برتری هر یک از این دو نوع برش، همراه کننده هستند

یافته، و کمبود باز^۱ افزایش می یابد. میزان $PH < 7/1$ از $3/5$ درصد در $BMI < 25 kg/m^2$ به $7/1$ درصد در $BMI \geq 40 kg/m^2$ می رسد. در فصل ۲۵ با جزئیات بیشتری راجع به خطرات بیهوشی و عوارض آن بحث خواهد شد.

■ وضع حمل سزارین

میزان سزارین در زنان چاق بسیار بیشتر است. در یک مطالعه، میزان اولیه $33/8$ درصد برای زنان چاق و $47/4$ درصد برای زنان دچار چاقی فرامرضی بود. این مقادیر به طرز قابل توجهی با میزان $20/7$ درصدی در زنان با وزن طبیعی متفاوت است (Weiss، ۲۰۰۴). در بررسی ۲۲۶۹۵۸ زن، میزان وضع حمل سزارین به طرز قابل توجهی در افراد دچار اضافه وزن (34 درصد)، چاقی درجه I (38 درصد)، درجه II (43 درصد)، و درجه III (50 درصد) بیشتر است (Schummers، ۲۰۱۵). در همان مطالعه، میزان دیابت بارداری که خود به عنوان عاملی برای وضع حمل سزارین مطرح است، از 6 درصد در زنان با $BMI < 25 kg/m^2$ به 21 درصد در زنان با $BMI \geq 40 kg/m^2$ افزایش یافت. نگران کننده تر این است که میزان وضع حمل سزارین اورژانسی در زنان چاق بیشتر است، و چاقی زمان تصمیم برای برش و طول مدت وضع حمل را طولانی می کند (O'Dwyer، ۲۰۱۳؛ Pulman، ۲۰۱۵؛ Girsan و همکاران، ۲۰۱۴)، افزایش قابل توجه زمان برش تا زایمان را در هر دو مورد اورژانس و غیر اورژانس گزارش کردند.

همانگونه که در فصل ۳۱ شرح داده شد، بروز شکست وضع حمل بعد از سزارین نیز در زنان چاق بیشتر است (Grasch، ۲۰۱۷؛ Hibbard، ۲۰۰۶). زنانی که بین بارداری ها دچار افزایش وزن می شوند نیز میزان کمتری از وضع حمل واژینال بعد از سزارین را تجربه می کنند.

■ نگرانی های جراحی

در زایمان سزارین، باید در مورد تعبیه مناسب و نوع برش شکم برای دسترسی به جنین و اثر گذاری بر بهتر بسته شدن زخم، احتیاط کرد. ما در مورد زنان چاق به منظور دسترسی مستقیم، برش عمودی را ترجیح می دهیم (تصویر ۸-۴۸). سایرین برش افقی پایین شکم یا بدون بستن شکم آویزان با نوار را توصیه می کنند. به علت تفاوت های شخصی در فرم بدن مادر، از هیچ

طرز قابل توجهی کاهش نداد (۱۹ در مقابل ۱۷ درصد). کالج زنان و زایمان آمریکا ۲۰۱۵، برای کاهش عوارض ترومبوآمبولیک در زنان چاق، استفاده از جورابهای فشاری، هیدراسیون، و به راه اندازی سریع بعد از وضع حمل را توصیه می‌کند. بعضی از متخصصان، پروفیلاکسی با دوز کم هپارین را نیز توصیه می‌کنند، اما ما به صورت معمول از آن استفاده می‌کنیم (فصل ۵۲).

اعمال جراحی مربوط به درمان چاقی

روش‌های جراحی متعددی برای درمان "چاقی مرضی" معرفی شده‌اند؛ این روش‌ها یا بر مبنای کاهش حجم معده استوارند (محدودکننده) و یا بای‌پس روند جذب گوارشی (محدودکننده کاهنده جذب) ایجاد می‌کنند. در بیماران غیرباردار، با انجام این روش‌ها می‌توان دیابت، هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون و آپنه انسدادی هنگام خواب را بهبود بخشید و احتمال انفارکتوس میوکارد و مرگ را کاهش داد (Beamish، ۲۰۱۶).

■ اعمال جراحی محدودکننده

در میان گزینه‌های متعدد، دو روش تأیید شده نوار معدی سیلیکونی قابل تنظیم به روش لاپاراسکوپیک (LASGB) تأیید شده‌اند. (LAPBAND و REALIZE)؛ که طی آنها یک نوار قابل تنظیم دو سانتی‌متر زیر محل اتصال معده به مری قرار داده می‌شود تا یک قوس کوچک ایجاد کند. اندازه قوس توسط ذخیره‌ی سالین داخل نوار کنترل می‌شود. Dixon و همکارانش (۲۰۰۵) در گزارش خود اذعان داشتند که پیامدهای بارداری در مطالعه آنها با پیامدهای پیش از انجام عمل جراحی مورد مقایسه قرار گرفتند و با یک گروه تطبیقی از زنان چاق نیز سنجیده شدند. به دنبال نواربندی میزان بروز فشارخون بارداری (۱۰ درصد در مقابل ۴۵ درصد)، و دیابت بارداری (۶ درصد در مقابل ۱۵ درصد) به طور قابل توجهی در مقایسه با بارداری‌های پیش از عمل، کاهش یافتند. نتایج این مطالعه و سایر مطالعات در جدول ۳-۴۸ نمایش داده شده‌اند.

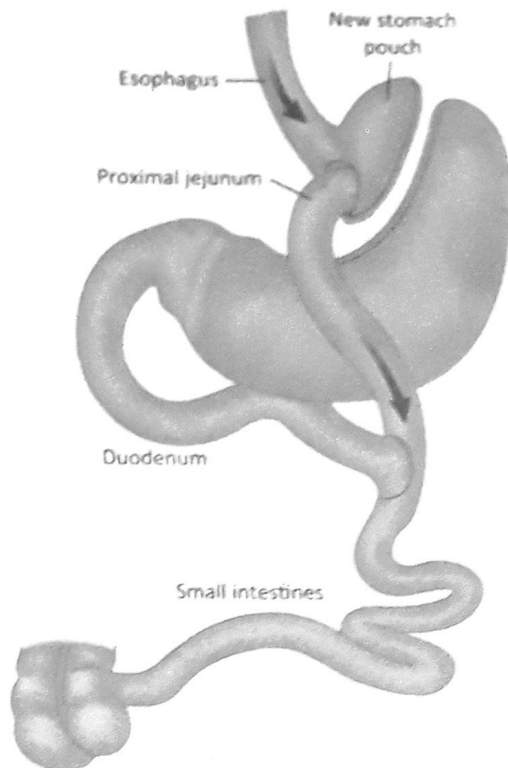
بی‌هوا شدن^۱ نوار در طول بارداری بر وزن‌گیری مادر و جنین تأثیر می‌گذارد. Pilone و همکاران (۲۰۱۴) مطالعه‌ای را بر

(Brocato، ۲۰۱۳؛ Marrs، ۲۰۱۴؛ McClean، ۲۰۱۲؛ Sutton، ۲۰۱۶؛ Thornburg، ۲۰۱۲).

فراوانی عفونت‌های زخم شکمی ارتباط مستقیمی با BMI دارد. Conner و همکاران (۲۰۱۴) دریافتند که خطر عفونت زخم در زنان دچار چاقی فرامرضی در مقایسه با زنانی که چاق نیستند ۲۳ در مقابل ۷ درصد است. در میان زنانی که BMI بالای 45 kg/m^2 دارند، میزان عوارض زخم از ۱۴ تا ۱۹ درصد متغیر است (Smid، ۲۰۱۵؛ Stamilio، ۲۰۱۴). دیابت همراه نیز ظاهراً بر این خطر می‌افزاید (Leth، ۲۰۱۱). سایر مطالعات، میزان عوارض زخم در زنان چاق را از ۲ تا بیش از ۴۰ درصد گزارش کرده است (Conner، ۲۰۱۴؛ Marrs، ۲۰۱۴؛ Smid، ۲۰۱۵؛ Thornburg، ۲۰۱۲).

مداخلات متعددی ممکن است پیش‌گیرانه باشند. بستن بافت زیر پوستی در عمق حداقل ۲ سانتی‌متری از میزان عوارض زخم می‌کاهد (Tipton، ۲۰۱۱). استفاده از دوزهای بالاتر آنتی‌بیوتیک پیش‌گیرانه حول و حوش زایمان نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعات فارماکوکینتیک نشان دهنده این است که غلظت‌های آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک با افزایش BMI، کاهش می‌یابد (Pevzner، ۲۰۱۱؛ Young، ۲۰۱۵). در یک مطالعه آینده‌نگر نشان داد که دوز ۳ گرمی سفازولین در مقایسه با دوز ۲ گرمی، غلظت بافتی بیشتری ایجاد می‌کند (Swank، ۲۰۱۵). با این حال، در بررسی گذشته‌نگر بر روی ۳۳۵ زن با وزن میانه ۱۴۰ کیلوگرم گزارش شد که دوز بالاتر سفازولین منجر به میزان کمتر عفونت محل جراحی نشد (Ahmadzia، ۲۰۱۵). در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده، در زنان چاقی که تحت پروفیلاکسی حول و حوش جراحی با سفالوسپورین قرار گرفته بودند میزان عفونت جراحی ۱۳/۴ بود، در حالی که در افرادی که علاوه بر پروفیلاکسی حول و حوش جراحی، دوره دو روزه مترونیدازول و سفالکسین خوراکی دریافت کرده بودند، میزان عفونت جراحی به ۶/۴ درصد می‌رسید (Valent، ۲۰۱۷).

درمان زخم با فشار منفی (NPWT) نیز به عنوان پروفیلاکسی مورد استفاده قرار گرفته است (Mark، ۲۰۱۴). به منظور بررسی این موضوع، Hussamy و همکاران (۲۰۱۸) کارآزمایی بالینی را در بیش از ۴۰۰ زن چاقی که تحت وضع حمل سزارین قرار گرفته بودند طراحی کردند که در آن دو گروه NPWT و پانسمان روتین با هم مقایسه شدند. این درمان در مقایسه با مراقبت معمول، میزان عوارض زخم بعد از جراحی را به



تصویر ۹-۴۸ جراحی بای پس Roux-en-Y. در این روش، در قسمت ابتدایی معده یک برش عرضی کامل ایجاد می‌شود تا یک کیسه (pouch) ۳۰ میلی‌لیتری ایجاد شود. سپس ارتباط انتهایی پروگزیمال ژژونوم دیستال به این کیسه کوچک برقرار می‌شود. به این ترتیب بخش بزرگی از معده و دئودنوم بای پس می‌شود. در ۶۰ سانتی‌متری دیستال این گاستروژژنوستومی، یک انتروانتروستومی Roux-en-Y نیز برقرار می‌شود تا امکان تخلیه ترشحات از بخش غیر قابل استفاده معده و دئودنوم از طریق آن فراهم شود.

می‌کنند (Adam, ۲۰۱۵). همان‌طور که در جدول ۳-۴۸ مشاهده می‌شود میزان فشارخون بالا، دیابت بارداری، و ماکروزومی کاهش می‌یابند. عوارض جدی ناشایع هستند. با این حال، درد بالای شکم در بارداری شایع است و اغلب با فتق داخلی (بیرون زدگی روده از نقص مزانتریک) همراه است. Petersen و همکاران (۲۰۱۷) پیامدهای یک کوهورت تولد شامل ۱۳۹ بارداری را شرح دادند. در ۴۶ درصد موارد، درد بالای شکم رخ داد و یک سوم این موارد، فتق داخلی داشتند. میزان تولد پیش از موعد در میان افراد دچار درد بالای شکم ۱۴ از ۶۴ بود (در مقابل ۱ در ۷۵ در افرادی که درد نداشتند). ممکن است در اثر فتق داخلی در خودگیری روده (intussusception) و

جدول ۳-۴۸. پیامدهای بارداری به دنبال جراحی نواریندی معده و بای پس Roux-en-Y گاستریک

| پیامدها ^a | نواریندی معده (۶۵۱=تعداد) | بای پس معدی Roux-en-Y (۳۶۱=تعداد) |
|----------------------|------------------------------|---|
| فشارخون بالا | ۱۱٪ | ۴٪ |
| دیابت بارداری | ۷٪ | ۴٪ |
| وضع حمل سزارین | ۳۵٪ | ۳۳٪ |
| متوسط وزن هنگام تولد | ۳۲۰۶g | ۳۰۸۴g |
| کوچک برای سن | ۷٪ | ۱۱٪ |
| بارداری مردم‌زایی | ۳/۱۰۰۰ | ۲/۱۰۰۰ |

^a داده‌ها به طور دقیق گزارش نشده‌اند و فراوانی‌ها گرد شده‌اند.

روی ۲۲ بارداری بعد از تعبیه نوار انجام داده و گزارش کردند که تمام زنان در سه ماهه اول به صورت کامل دچار بی‌هوا شدن نوار شده و در طول بارداری به صورت متوسط $14/7 \text{ kg}$ وزن‌گیری داشتند. در مطالعه دیگری، ۴۲ زن دچار بی‌هوا شدن نوار شدند، در حالی که در ۵۴ زن همچنان نوار هوادار بود. نوار بی‌هوا شده موجب وزن‌گیری میانگین بیشتر ($15/4 \text{ kg}$ در مقابل $7/6 \text{ kg}$)، وزن تولد بیشتر (3712 g در مقابل 3280 g)، و خطر دو برابری ماکروزومی در مقایسه با نوار هوادار شده بود (Cornthwaite, ۲۰۱۵). به صورت نادری، ممکن است نوار در اثر تهوع و استفراغ سر بخورد (به خصوص با پیشرفت بارداری یا بعد از زایمان)، (Pilone, ۲۰۱۴; Schmitt, ۲۰۱۶; Suffee, ۲۰۱۲). یک مورد خونریزی مغزی کشنده جنینی در اثر کمبود ویتامین K مادری ناشی از استفراغ طول کشیده در اثر سرخوردن نوار رخ داد که منجر به انسداد خروجی معده شد (Van Mieghem, ۲۰۰۸).

■ روش‌های محدودکننده کاهنده جذب

بای پس معدی Roux-en-Y که به صورت لاپاروسکوپی انجام می‌شود، شایع‌ترین عمل جراحی مورد استفاده برای محدود سازی معده و سوء جذب انتخابی می‌باشد. مراحل جراحی آن در تصویر ۹-۴۸ شرح داده شده است.

همانند سایر اعمال جراحی درمان چاقی، پیامدهای بارداری به طور قابل توجهی پس از انجام جراحی Roux-en-Y تغییر

منابع

- Alsom, TD, Hammoud AO, Davidson LE, et al: Maternal and neonatal outcomes for pregnancies before and after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)* 39:686, 2015
- Adekola H, Soto E, Dai J, et al: Optimal visualization of the fetal four-chamber and outflow tract views with transabdominal ultrasound in the morbidly obese: are we there yet? *J Clin Ultrasound* 43:548, 2015
- Ahmadzia HK, Patel EM, Joshi D, et al: Obstetric surgical site infections: 2 grams compared with 3 grams of cefazolin in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 126:708, 2015
- Al Badri MR, Zantout MS, Azar ST: The role of adipokines in gestational diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 6:103, 2015
- Alberti KG, Eckel RL, Grundy SM et al: Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120(16):1640, 2009
- Amador N, Juárez JM, Guizar JM, et al: Quality of life in obese pregnant women: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 198:203.e1, 2008
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obesity in pregnancy. Practice Bulletin 156, December 2015
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric analgesia and anesthesia. Practice Bulletin No. 177, April 2017
- American Society for Reproductive Medicine: Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 104:116, 2015
- Bar-Zohar D, Azem F, Klausner J, et al: Pregnancy after laparoscopic adjustable gastric banding: perinatal outcome is favorable also for women with relatively high gestational weight gain. *Surg Endosc* 20:1580, 2006
- Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, et al: Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 13:730, 2016
- Berggren EK, Groh-Wargo S, Presley L, et al: Maternal fat, but not lean, mass is increased among overweight/obese women with excess gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 214:745.e1, 2016
- Biggio JR Jr, Chapman V, Neely C, et al: Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol* 115:290, 2010
- Bilger M, Kruger EJ, Finkelstein EA: Measuring socioeconomic inequality in obesity: looking beyond the obesity threshold. *Health Econ* 26(8):1052, 2017
- Bodnar LM, Pugh SJ, Lash TL, et al: Low gestational weight gain and risk of adverse perinatal outcomes in obese and severely obese women. *Epidemiology* 27:894, 2016
- Bogaerts A, Ameye L, Martens E, et al: Weight loss in obese pregnant women and risk for adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 125:566, 2015
- Brocato BE, Thorpe EM Jr, Gomez LM, et al: The effect of cesarean delivery skin incision approach in morbidly obese women on the rate of classical hysterotomy. *J Pregnancy* 2013:890296, 2013
- Carelli AMI, Ren CJ, Youn HA, et al: Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on pregnancy, maternal weight, and neonatal health. *Obes Surg* 21:1552, 2011
- Carpenter JR: Intrapartum management of the obese gravida. *Clin Obstet Gynecol* 59:172, 2016
- Catalano P, deMouzon SF: Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)* 39:642, 2015
- Catalano PM, Farrell K, Thomas A, et al: Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 90:1303, 2009
- Chagas CB, Saunders C, Pereira S, et al: Vitamin A deficiency in pregnancy: perspectives after bariatric surgery. *Obes Surg* 23:249, 2013
- Cheung YM, Joham A, Marks S, et al: The obesity paradox: an endocrine perspective. *Intern Med J* 47(7):727, 2017

انسداد روده کوچک رخ دهد، و مرگ مادری ناشی از فتق و انسداد نیز گزارش شده است (Moore، ۲۰۰۴؛ Renault، ۲۰۱۲). شناخته شده است که انسداد روده به سختی تشخیص داده می شود (Vannevel، ۲۰۱۶؛ Wax، ۲۰۱۳).

■ بارداری

جراحی درمان چاقی به علت اثرات موفقیت آمیز بر سلامتی، محبوب است و بسیاری از زنان بعد از این عمل جراحی، بارداری را تجربه می کنند (Narayanan، ۲۰۱۶). در مطالعات مشاهده ای، در زنان بعد از جراحی درمان چاقی در مقایسه با گروه شاهد دچار چاقی مرضی، میزان باروری بهبود یافته و میزان عوارض مامایی کاهش می یابد (Kominiarek، ۲۰۱۷؛ Yi، ۲۰۱۵). در یکی از این مطالعات، علیرغم درمان جراحی، حدود نیمی از ۶۷۰ زن، در زمان اولین بارداری بعد از بای پس همچنان چاق بودند (Johansson، ۲۰۱۵). با این حال، فراوانی نوزادان بزرگ برای سن بارداری از ۲۲ به ۸/۶ درصد و نوزادان کوچک برای سن بارداری از ۷/۶ به ۱۵/۶ درصد رسید. در یک مرور جامع، Yi و همکاران (۲۰۱۵) این تغییر وزن جنین بعد از جراحی چاقی را تأیید کردند. همچنین خطرات دیابت و پره کلآمپسی نیز کاهش یافته بود.

در حال حاضر، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۵) پیشنهاد می کند که زنانی که تحت عمل جراحی چاقی قرار گرفتند از نظر کفایت تغذیه ای و ویتامین مورد ارزیابی قرار بگیرند. در صورت اندیکاسیون، مکمل کلسیم، فولیک اسید، و ویتامین D و B12 تجویز می شود. کمبود ویتامین A نیز محتمل است (Chagas، ۲۰۱۳). تیم درمان چاقی باید در طول بارداری، زنی که تحت عمل تعبیه نوار معدی قرار گرفته است را تحت پایش قرار دهند، چرا که تنظیم نوار ممکن است ضروری باشد. در نهایت، احتیاطات خاص از نظر نشانه های فتق داخلی و انسداد روده باید در نظر گرفته شود (Stuart، ۲۰۱۷؛ Wax، ۲۰۱۳).

فصل ۴۹



اختلالات قلبی - عروقی @khu_medical

(خونریزی، اختلالات فشارخون، و آمبولی) همچنان رو به کاهش بودند. برعکس، مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی، حدود ۲۶ درصد کل مرگ‌های مرتبط با بارداری را تشکیل می‌دادند (Creanga, ۲۰۱۷). همچنین بیماری‌های قلبی - عروقی عامل عوارض قابل توجه مادری محسوب می‌شوند و عامل پیشرو و علل مامایی منجر به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه هستند (Small, ۲۰۱۲).

شیوع رو به افزایش بیماری‌های قلبی - عروقی که بارداری را عارضه‌دار می‌سازند احتمالاً ناشی از علل متعددی است که بالاتر بودن میزان چاقی، فشارخون بالا، و دیابت را شامل می‌شوند (Klinberg, ۲۰۱۷). در واقع، طبق اعلام مرکز ملی آمار بهداشتی ایالات متحده تقریباً نیمی از بزرگسالان با سن ۲۰ سال و بالاتر دست‌کم دارای یک عامل خطر ساز برای ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی هستند (Fryar, ۲۰۱۲). از سایر عوامل مرتبط می‌توان بچه‌دار شدن با تأخیر را نام برد. در نهایت گفته خواهد شد که تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی مادرزادی در حال حاضر باردار می‌شوند.

ملاحظات فیزیولوژیک در دوران بارداری

■ فیزیولوژی قلب و عروق

تغییرات همودینامیک چشمگیری که در دوران بارداری ایجاد می‌شوند، می‌توانند بیماری‌های قلبی زمینه‌ای را شدیداً متأثر سازند (فصل ۴). برخی از این تغییرات در جدول ۱-۴۹ آمده‌اند. مهم آن است که برون‌ده قلب به میزان حدود ۴۰ درصد در دوران بارداری افزایش می‌یابد حدود نیمی از این افزایش کلی برون‌ده قلب در ۸ هفته اول روی می‌دهد و این افزایش در اواسط

ملاحظات فیزیولوژیک در دوران بارداری
تشخیص بیماری قلبی
ملاحظات درمانی حول و حوش زایمان
اصلاح بیماری‌های قلبی به وسیله جراحی
بیماری دریچه‌ای قلب
بیماری قلبی مادرزادی
هیپرتانسیون ریوی
کاردیومیوپاتی‌ها
نارسایی قلبی
اندوکاردیت عفونی
آریتمی‌ها
بیماری‌های آئورت
بیماری ایسکمیک قلب

بعضی از صاحب نظران پیشنهاد می‌کنند که زنان مبتلا به ضایعات قلبی را از ازدواج منصرف کرد. البته به نظر می‌رسد که این نظریه افراطی است، با این حال هنگامی که ضایعه خطرناک و جبران ناقص باشد، باید خطرات بچه‌دار شدن را به دقت به بیمار توضیح داد.

J. Whitridge Williams (1903)

همان‌گونه که ویلیامز بیش از یک قرن پیش متوجه شده بود، بارداری در بیماران مبتلا به بیماری قلبی قابل توجه می‌تواند به شدت خطرناک باشد و به نارسایی و مرگ منجر شود. در بررسی مرگ و میر مادری در ایالات متحده بین سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۳، عللی که قبلاً مسئول اغلب مرگ‌های مادری بودند

قلب تحمیل می‌نمایند. برخی از آنها عبارتند از پره‌اکلامپسی، خونریزی و آنمی، و سپسیس.

■ عملکرد بطنی در بارداری

حجم‌های بطنی جهت تطابق با افزایش حجم ناشی از بارداری، افزایش می‌یابند. این موضوع خود را به صورت افزایش اندازه‌های پایان سیستولی و پایان دیاستولی نشان می‌دهد. در هر حال در همان زمان ضخامت سپتوم یا EF تغییری نمی‌کند. این به آن علت است که تغییرات مزبور با بازآرایی قابل توجه بطنی (شکل‌پذیری) همراه است که با گسترش توده‌ی بطن چپ به سمت خارج مشخص می‌شود که نزدیک به زمان ترم به طور متوسط ۳۰ تا ۳۵ درصد است. کلیه این تطابق‌ها ظرف چند ماه پس از زایمان به مقادیر پیش از بارداری بر خواهند گشت.

طبق تخمین حاصل از نمودار عملکرد بطنی برانوالد که در تصویر ۹-۴ نمایش داده شده است به طور قطع در مقاصد بالینی عملکرد بطنی طی دوران بارداری طبیعی در نظر گرفته می‌شود. برون‌ده قلبی برای فشارهای پرشدگی داده شده، متناسب است پس عملکرد قلب طی بارداری یودینامیک محسوب می‌شود. در افراد غیرباردار با وضعیت قلبی طبیعی اگر قلب در وضعیت برون‌ده بالا قرار داشته باشد، بطن چپ دچار بازآرایی طولی می‌شود و شاخص‌های عملکردی اکوکاردیوگرافیکی این تغییر شکل مقادیری طبیعی را فراهم می‌آورند. در بارداری بازآرایی کروی جایگزین بازآرایی طولی می‌شود و شاخص‌های محاسبه شده که تغییر شکل طولی را اندازه‌گیری می‌کنند، کاهش می‌یابند. بنابراین این شاخص‌های طبیعی هنگامی که برای ارزیابی عملکرد قلب در زنان باردار مورد استفاده می‌گیرند احتمالاً چندان دقیق نیستند چون با توجه به هیپرتروفی خارجی کروی که مشخصه یک بارداری طبیعی است، تعیین نشده‌اند (Savu، ۲۰۱۲؛ Stewart، ۲۰۱۶).

برای بررسی این تغییرات هندسی، Melchiorre و همکاران (۲۰۱۶) یافته‌های اکوکاردیوگرافی قلبی طبیعی را در ۵۵۹ زن نولی‌پار در چهار زمان بارداری و سپس یک سال بعد از زایمان مورد مطالعه قرار دارند. در هنگام ترم، اختلال عملکرد دیاستولی قابل توجه و اختلال اتساع میوکارد به ترتیب در حدود ۱۸ و ۲۸ درصد زنان مورد مطالعه مشهود بود. علاوه بر این، در درصد

جدول ۱-۴۹. تغییرات همودینامیک در ۱۰ زن باردار سالم در زمان ترم در مقایسه با مقادیر مزبور ۱۲ هفته پس از زایمان

| پارامتر | تغییر (درصد) |
|-------------------------|--------------|
| برون‌ده قلبی | +۴۳ |
| ضربان قلب | +۱۷ |
| شاخص کار ضربه‌ای بطن چپ | +۱۷ |
| مقاومت عروق | -۲۱ |
| عروق سیستمیک | -۳۴ |
| عروق ریوی | +۴ |
| فشار متوسط شریانی | -۱۴ |
| فشار اسموتیک کلونیدی | |

بارداری به اوج خود می‌رسد (Capeless، ۱۹۸۹). در مراحل اولیه، افزایش برون‌ده قلب ناشی از افزایش حجم ضربه‌ای ناشی از کاهش مقاومت عروق می‌باشد. در مراحل بعد، به دنبال هیپرولمی بارداری و در نتیجه افزایش پرشدگی دیاستولیک، حجم ضربه‌ای و ضربان قلب در حالت استراحت باز هم افزایش می‌یابند. این تغییرات به همراه افزایش تعداد ضربان قلب به معنی افزایش برون‌ده قلبی است که به افزایش خود ادامه می‌دهد تا در زمان ترم به طور متوسط ۴۰ درصد افزایش یابد این تغییرات در بارداری‌های چندقلویی از این نیز شدیدتر هستند (Kametas، ۲۰۰۳؛ Kuleva، ۲۰۱۱) نکته مهم این‌جاست که تغییری در قدرت انقباضی ذاتی بطن چپ روی نمی‌دهد. علی‌رغم این تغییرات، عملکرد طبیعی بطن چپ در دوران بارداری، در سطح نرمال حفظ می‌گردد یعنی آن که وضعیت هیپرودینامیک یا حالت "برون‌ده قلبی بالا" روی نمی‌دهد.

زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی زمینه‌ای، گاه نمی‌توانند خود را با این تغییرات مطابقت دهند. در این شرایط، اختلال عملکرد بطن‌ها منجر به نارسایی قلبی کاردیوژنیک خواهد شد. تعداد معدودی از زنان مبتلا به اختلالات شدید عملکرد قلبی ممکن است پیش از اواسط بارداری، دچار علائم نارسایی قلبی شوند. در سایر افراد، نارسایی قلبی پس از هفته ۲۸ روی خواهد داد، یعنی زمانی که برون‌ده قلب و هیپرولمی ناشی از بارداری به حداکثر میزان خود رسیده باشند. با این حال در اکثر موارد، نارسایی قلبی در حول‌وحوش زایمان بروز خواهد نمود؛ در این دوره، وضع حمل، زایمان، و برخی حالات مامایی شایع، باری اضافه را بر

■ مطالعات تشخیصی

در اکثر زنان، بررسی‌های قلبی-عروقی غیرتهاجمی (مانند الکتروکاردیوگرافی، اکوکاردیوگرافی و رادیوگرافی قفسه سینه) داده‌های لازم جهت ارزیابی فرد را فراهم می‌آورند.

در الکتروکاردیوگرافی (ECG)، با پیشرفت بارداری و بالا رفتن دیافراگم، انحراف ۱۵ درجه محور به سمت چپ یافت می‌شود. سایر یافته‌ها که در تصویر ۲-۴۹ به تصویر کشیده شده است، شامل کاهش فاصله PR، موج T صاف یا برعکس، و موج Q در لید DIII می‌باشد (Angeli، ۲۰۱۴). بارداری منجر به تغییر یافته‌های ولتاژ نمی‌شود. انقباضات زودرس بطنی و دهلیزی به نسبت شایع هستند (Carruth، ۱۹۸۱).

رادیوگرافی‌های جانبی و قدامی-خلفی (AP) قفسه سینه مفید واقع می‌شوند؛ با استفاده از صفحات محافظ سربی می‌توان میزان تماس جنین با اشعه را به حداقل رساند. کاردیومگالی واضح را عموماً می‌توان با استفاده از رادیوگرافی قفسه سینه رد نمود، اما از آن جایی که در بارداری، سایه قلب بزرگتر به نظر می‌رسد، بزرگ شدن‌های خفیف قلب را نمی‌توان به طور دقیق تشخیص داد. این موضوع در تصویربرداری AP قابل حمل^۱ قفسه سینه شدیدتر می‌شود.

استفاده گسترده از اکوکاردیوگرافی، امکان تشخیص دقیق اکثر بیماری‌های قلبی را در دوران بارداری فراهم آورده است. اکوکاردیوگرافی امکان ارزیابی غیرتهاجمی فاکتورهای ساختاری و عملکردی قلب را فراهم می‌سازد. برخی از تغییرات طبیعی اکوکاردیوگرافی در دوران بارداری عبارتند از: افزایش خفیف ابعاد تمام حفرات قلبی، رشد خفیف اما قابل توجه توده بطن چپ، و نارسایی بیشتر دریچه‌های میترال و تری‌کوسپید (Grewal، ۲۰۱۴). قابل ذکر است که عملکرد سیستمی در حالت طبیعی تغییر نمی‌کند. Savu (۲۰۱۲) و Vitarelli (۲۰۱۱) پارامترهای نرمال مورفولوژیک و عملکردی اکوکاردیوگرافی در دوران بارداری را گردآوری نموده‌اند که در ضمیمه آمده است. در بعضی شرایط، مانند بیماری‌های پیچیده مادرزادی قلب، اکوکاردیوگرافی از راه مری ممکن است مفید باشد.

MRI قلبی عروقی در مقایسه با اکوکاردیوگرافی، قابلیت تجدیدپذیری بالاتری دارد و کمتر تحت تأثیر ساختار بدنی و هندسه^۲ بطنی قرار می‌گیرد. بطن راست نیز قابل ارزیابی است

قابل توجهی از زنان مورد مطالعه، کاهش شاخص حجم ضربه‌ای و تمایل به تغییر شکل خارج از مرکز مشهود بود. این یافته‌ها مؤید عدم تناسب قلبی عروقی با افزایش مطالبات حجمی در درصد قابل توجهی از بارداری‌های به ظاهر طبیعی می‌باشد. قابل ذکر است که تنگی نفس استراحتی قابل توجهی در ۷/۴ درصد از زنان هنگام ترم گزارش شده است که اکثرشان اختلال عملکرد دیاستولی فضا‌های قلبی داشتند. عملکرد قلبی و تمام نشانه‌های تنگی نفس بعد از گذشت یک سال از زایمان بهبودی کامل داشته‌اند.

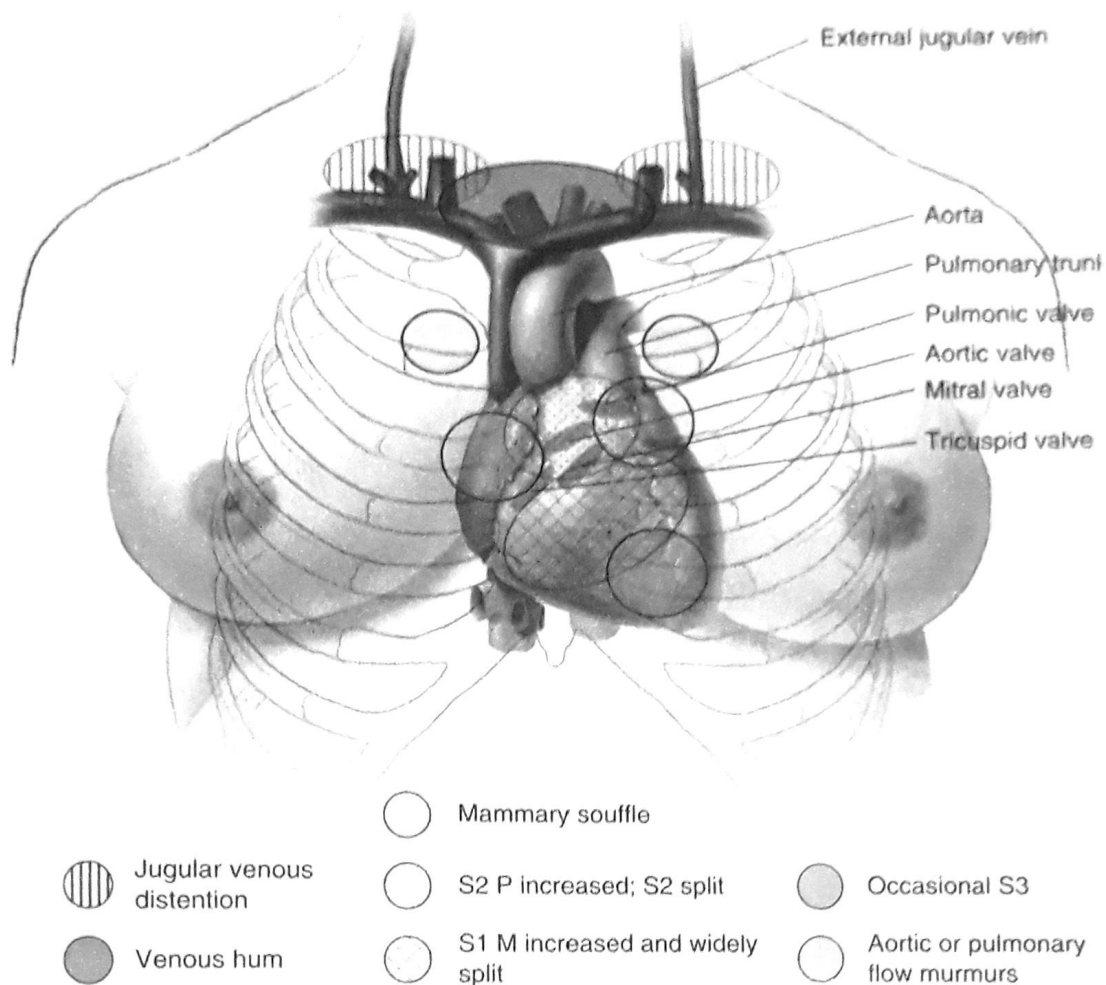
MRI به صورت روزافزونی برای ارزیابی ساختار و عملکرد قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرد. استوارت و همکارانش (۲۰۱۶)، مطالعات MRI قلبی را بر روی ۲۳ زن در طول بارداری و تا ۱۲ هفته بعد از زایمان انجام دادند. در مقایسه با مطالعاتی که در هفته ۱۲ تا ۱۶ بارداری انجام شد، توده بطنی چپ رشد قابل توجهی در زنان با وزن طبیعی یا وزن بالا داشت. نسبت هندسی محاسبه شده توده بطنی چپ به حجم پایان دیاستولی بطن چپ نشان دهنده تغییر شکل هم مرکز در طول بارداری است که تا ۱۲ هفته بعد زایمان بهبود یافت. بطن راست نیز تغییر شکل می‌یابد (Martin، ۲۰۱۷). در مجموع، این مشاهدات احتمالاً بدین معنی است که بارداری منجر به ترکیبی از تغییر شکل بطنی رو به خارج و داخل^۱ می‌شود.

تشخیص بیماری قلبی

سازگاری‌هایی که به طور فیزیولوژیک در بارداری‌های طبیعی روی می‌دهند، می‌توانند با ایجاد برخی علائم و همچنین تغییر یافته‌های بالینی، تشخیص بیماری‌های قلبی را با مشکل مواجه کنند. به عنوان مثال، در بارداری‌های طبیعی، سوفل‌های سیستمیک و عملکردی قلب بسیار شایع‌اند. تشدید تلاش‌های تنفسی بارزتر می‌شوند؛ از اواسط بارداری به بعد، ادم اندام‌های تحتانی شایع است؛ خستگی و عدم تحمل فعالیت‌های بدنی در اکثر زنان دیده می‌شود. برخی سوفل‌های جریانی سیستمیک، صدای بلند دارند. در تصویر ۱-۴۹، تغییرات نرمال صدا‌های مختلف قلب نشان داده شده‌اند که گاه می‌توانند مطرح کننده بیماری‌های قلبی باشند. برخی یافته‌های بالینی که وجودشان مطرح کننده بیماری‌های قلبی است، در جدول ۲-۴۹ فهرست شده‌اند.

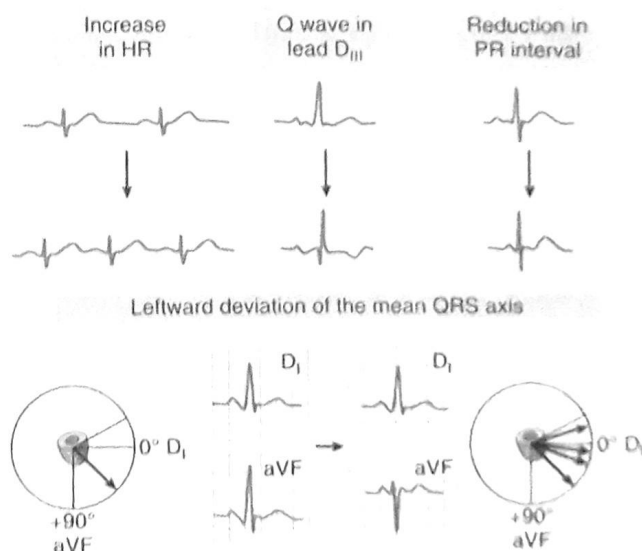
1- eccentric and concentric ventricular remodeling

2- portable



تصویر ۴۹-۱ یافته‌های طبیعی در معاینه قلب زنان باردار. S₁: صدای نخست؛ M₁: صدای اول میترال؛ S₂: صدای دوم؛ P₂: صدای دوم ریوی.

تصویر ۴۹-۲ تطابقات طبیعی ECG در طول بارداری شامل کاهش میانگین فاصله PR، افزایش ضربان قلب، انحراف محور به سمت چپ، موج T صاف یا برعکس و موج Q در لید D_{III}.



■ طبقه‌بندی بالینی بیماری‌های قلبی

هیچ آزمونی که از لحاظ بالینی قابل کاربرد باشد، جهت سنجش دقیق ظرفیت عملکردی قلب وجود ندارد. طبقه‌بندی بالینی انجمن قلب نیویورک (NYHA) بر مبنای میزان ناتوانی قلبی و فعلی طراحی شده است و علائم فیزیکی، آن را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند.

- کلاس I. بدون محدودیت - عدم محدودیت در فعالیت‌های فیزیکی: این زنان فاقد علائم نارسایی قلبی هستند و به دردهای آنژینی دچار نمی‌شوند.
- کلاس II. محدودیت خفیف فعالیت‌های فیزیکی: این زنان در هنگام استراحت مشکلی ندارند، اما در فعالیت‌های معمول دچار ناراحتی‌هایی به شکل خستگی بیش از حد، تپش قلب، تنگی نفس، یا دردهای آنژینی می‌شوند.
- کلاس III. محدودیت قابل توجه در فعالیت‌های فیزیکی: این زنان در هنگام استراحت مشکلی ندارند، اما در فعالیت‌های فیزیکی کمتر از حد معمول دچار خستگی شدید، تپش قلب، تنگی نفس، یا دردهای آنژینی می‌شوند.
- کلاس IV. ناتوانی شدید - ناتوانی در انجام هرگونه فعالیت فیزیکی بدون احساس ناراحتی: علائم نارسایی قلبی یا آنژین ممکن است حتی در زمان استراحت نیز بروز کنند. در صورت انجام هرگونه فعالیت فیزیکی، ناراحتی تشدید می‌گردد.

Siu و همکاران وی (۲۰۰۱b)، طبقه‌بندی NYHA را بسط و گسترش دادند و نوعی سیستم امتیازدهی را جهت پیش‌گویی عوارض قلبی در دوران بارداری ابداع نمودند. این سیستم بر مبنای آنالیز آینده‌نگر ۵۶۲ زن باردار مبتلا به بیماری‌های قلبی طی ۶۱۷ مورد بارداری ثبت شده در ۱۳ بیمارستان آموزشی کانادا طراحی گردید. عوامل پیش‌گویی کننده عوارض قلبی عبارتند از: (۱) سابقه نارسایی قلبی، حمله ایسکمیک گذرا (TIA)، آریتمی، یا سکتة مغزی. (۲) سیانوز یا کلاس III و IV طبقه‌بندی NYHA. (۳) انسداد سمت چپ قلب، که براساس معیارهای ذیل تعریف می‌شود: مساحت دریچه میترال زیر 2cm^2 ؛ مساحت دریچه آئورت زیر $1/5\text{cm}^2$ ؛ حداکثر شیب جریان خروجی بطن چپ در اکوکاردیوگرافی، بالای 30mmHg . (۴) کسر تخلیه (ejection fraction) کمتر از ۴۰ درصد. خطر ادم ریه، آریتمی، پایدار، سکتة مغزی، ایست قلبی و مرگ قلبی، در صورت وجود هر یک از فاکتورهای فوق به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابد؛

جدول ۲-۴۹. نشانگرهای بالینی بیماری‌های قلبی در دوران بارداری

| علائم |
|------------------------------------|
| ارتوپنه یا تنگی نفس پیشرونده |
| سرفه شبانه |
| هموپیوری |
| سکوب |
| درد قفسه سینه |
| یافته‌های بالینی |
| سیانوز |
| چماقی شدن انگشتان دست |
| اتساع پایدار وریدهای گردنی |
| سوفل سیستولیک با درجه ۳/۶ یا بیشتر |
| سوفل دیاستولیک |
| کاردیومگالی |
| تاکی‌کاردی و / یا آریتمی پایدار |
| انفکاک (split) پایدار صدای دوم |
| صدای قلبی چهارم |
| معیارهای هیپرتانسیون ریوی |

(Nelson, ۲۰۱۷). Ducas و همکارانش (۲۰۱۴) مقادیر مرجع طبیعی برای بارداری را منتشر ساخته‌اند.

در میان سایر بررسی‌ها، به‌ندرت در طول بارداری برای ارزیابی عملکرد بطنی، از آلبومین یا سلول‌های قرمز نشاندار شده با تکنسیوم - 99m استفاده می‌شود. همانگونه که گفته شد، مواجهه پرتوتابی جنینی تخمینی ناشی از مطالعات پزشکی هسته‌ای جریان خون میوکارد، ناچیز است. انجام کاتترگذاری قلبی با زمان فلوروسکوپی محدود، ایمن است. در طول آنژیوگرافی کرونری، مواجهه با پرتو به شکم بدون حفاظ به صورت میانگین، $1/5\text{mGy}$ است، و کمتر از ۲۰ درصد این میزان به جنین می‌رسد (انجمن قلب اروپا، ۲۰۱۱). کوتاه کردن زمان فلوروسکوپی به کاهش مواجهه با پرتو کمک می‌کند (Raman, ۲۰۱۵؛ Tuzcu, ۲۰۱۵). در زنان با اندیکاسیون‌های واضح، مزایای مادری بر هرگونه خطر جنینی حداقلی که به صورت فرضی مطرح باشد، ارجح است (فصل ۴۶).

سایر متخصصین است. در ضایعات پیچیده یا برای زنانی که در معرض خطر ویژه‌ای قرار دارند، ارزیابی بیمار توسط یک تیم چندجانبه در اوایل بارداری ضرورت دارد. طی مشاوره، آن دسته تغییرات قلبی عروقی که احتمال دارد یک بیمار خاص قادر به تحمل آنها نباشد مورد شناسایی قرار می‌گیرند و برنامه‌ریزی انجام شده جهت به حداقل رساندن آنها طراحی می‌شود. ممکن است در برخی بارداری‌ها توصیه به ختم باراری شود.

جز در موارد نادری که استثنا محسوب می‌شوند زنانی که طبق طبقه‌بندی NYHA جزو کلاس I محسوب می‌شوند و اغلب موارد کلاس II دوره بارداری را بدون عارضه طی می‌کنند. همان‌طور که گفته خواهد شد باید پیش‌گیری و تشخیص زودهنگام نارسایی قلبی مورد توجه ویژه‌ای قرار گیرد. عفونت به همراه سندرم سپسیس عامل مهمی در تسهیل نارسایی قلبی محسوب می‌شود. علاوه بر این، اندوکاردیت باکتریایی عارضه‌ای کشنده از بیماری‌های قلبی دریچه‌ای محسوب می‌شود. به کلیه زنان باید هشدار داد تا از تماس با افراد مبتلا به عفونت‌های تنفسی از جمله سرماخوردگی خودداری کنند و هرگونه شواهد دال بر عفونت را بدون درنگ گزارش نمایند. استفاده از واکسن پنوموکوک و آنفلانزا توصیه می‌شود.

استعمال دخانیات هم به دلیل اثرات قلبی و هم به دلیل گرایش آن به ایجاد عفونت‌های تنفسی فوقانی ممنوع است. داروهای غیرمجاز می‌توانند به شدت خطرناک باشند به عنوان نمونه می‌توان به آثار قلبی - عروقی کوکائین یا آمفتامین اشاره کرد علاوه بر آن، استفاده از مواد مخدر داخل وریدی خطر اندوکاردیت عفونی را افزایش می‌دهد.

خوشبختانه موارد جزو کلاس III و IV طبقه‌بندی NYHA امروزه شایع نیستند. در مطالعه‌ای در کانادا تنها سه درصد از قریب به ۶۰۰ مورد بارداری دچار بیماری قلبی کلاس III NYHA بودند و هیچ‌یک زنان در اولین ویزیت بیماری کلاس IV نداشتند (Siu, ۲۰۱۰b). در صورتی که این زنان تصمیم به ادامه باردای داشته باشند باید از خطرات موجود آگاه شوند و تشویق شوند تا تحت مراقبت‌های برنامه‌ریزی شده‌ای قرار گیرند. در برخی برنامه‌ها بستری طولانی‌مدت در بیمارستان یا استراحت در بستر با تداوم بارداری اغلب ضرورت می‌یابد.

■ وضع حمل و زایمان

به طور کلی، زایمان واژینال ترجیح داده می‌شود و القای زایمان

در صورت وجود دو یا بیش از دو عامل، این افزایش بیشتر خواهد بود. خیری و همکاران (۲۰۰۶) نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند. طبقه‌بندی اصلاح شده خطر بیماری قلبی عروقی و بارداری WHO، سیستم جامع‌تری است (جدول ۳-۴۹). این طبقه‌بندی به صورت ویژه برای ارزیابی خطر مادری و مشاوره پیش از بارداری کاربردی است. Lu (۲۰۱۵) و Pijuan-Domenech (۲۰۱۵) و همکارانشان در بررسی‌هایشان به این نتیجه رسیدند که طبقه‌بندی WHO، بالاترین دقت پیش‌بینی را برای عوارض قلبی در طول بارداری دارد.

■ مشاوره پیش از بارداری

زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی شدید از مشاوره‌های پیش از بارداری بسیار منتفع خواهند شد و به طور معمول برای مشاوره با متخصص طب مادر و جنین یا متخصص قلب ارجاع می‌شوند (Clark, ۲۰۱۲؛ Seshadri, ۲۰۱۲). نرخ مرگ‌ومیر مادران عموماً با طبقه‌بندی عملکردی رابطه مستقیم دارد و رابطه مذکور ممکن است با پیشرفت حاملگی دچار تغییر شود. در کانادا، Siu و همکاران وی (۲۰۱۰b) با انجام یک مطالعه مشاهده کردند که در ۴/۴ درصد از ۵۷۹ زن مبتلا به بیماری‌های قلبی کلاس I یا II (حدود ۴/۴ درصد از افراد)، بیماری به سمت کلاس‌های بالاتر NYHA پیشرفت می‌نماید. همانگونه که بعداً شرح داد، خواهد شد، بعضی زنان ناهنجاری‌های قلبی تهدیدکننده حیاتی دارند که توسط جراحی اصلاحی قابل ترمیم است، و بارداری بعد از جراحی، خطر کمتری دارد. در سایر موارد، همانند زنان با دریچه‌های مکانیکی که وارفارین دریافت می‌کنند، از نظر تراتوژن بودن برای جنین، نگرانی‌های بیشتری را بر می‌انگیزاند. به نظر می‌رسد که بسیاری از بیماری‌های قلبی مادرزادی به صورت خصوصیتی چندژنی (polygenic) به ارث می‌رسند (فصل ۱۳). به این ترتیب، برخی از زنان مبتلا به ضایعات مادرزادی، شیرخوارانی با اختلالات مشابه به دنیا می‌آورند؛ همان‌گونه که در جدول ۴-۴۹ مشاهده می‌کنید، خطر بروز این بیماری‌ها در نوزادان بسیار متغیر است.

ملاحظات درمانی حول وحوش زایمان

در اغلب مواقع برای درمان نیاز به یک رویکرد تیمی مشتمل بر ماماها، متخصصین قلب، متخصصین بیهوشی، و در صورت نیاز

جدول ۳-۴۹. طبقه‌بندی خطرات بیماری‌های قلبی - عروقی و بارداری و درمان‌های پیشنهادی توسط سازمان بهداشت جهانی

| طبقه‌بندی خطر | موقعیت‌های مرتبط |
|--|--|
| WHO ۱ (میزان خطر بیش از جمعیت عمومی نیست) | بدون عارضه، کوچک یا خفیف: استنوز ریوی نقص سپتوم بین بطنی PDA پرولاپس میترال با رگورژیتاسیون جزئی ضایعات ساده‌ای که با موفقیت ترمیم شده‌اند: نقص سپتوم دهلیزی استنوم سکندوم نقص سپتوم بین بطنی PDA ناهنجاری کلی درناژ وریدی ریوی اکستراسیستول‌های ایزوله بطنی و ضربان‌های نابجای دهلیزی |
| • یک یا دو نوبت مشاوره قلب در طول بارداری انجام شود | |
| WHO ۲ (میزان عوارض و مرگ و میر مادری کمی افزایش دارد) | در صورتی که از سایر نظرها بدون عارضه باشد: نقص سپتوم بین دهلیزی که جراحی نشده باشد. تترالوژی فالوت ترمیم شده اغلب آریتمی‌ها |
| • مشاوره قلب در هر سه ماهه انجام شود. | |
| WHO ۲ یا ۳ (براساس مورد فردی) | اختلال خفیف بطن چپ کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک بیماری دریچه‌ای یا ذاتی قلب که جزو WHO ۴ نباشد. سندرم مارفان فاقد اتساع آئورت پیوند قلب |
| • براساس شدت بیماری و ضایعه، مراقبت شخصی مشابه دسته ۲ یا ۳ انجام شود. | |
| WHO ۳ (افزایش قابل توجه خطر مرگ و میر مادر یا نیاز به مراقبت‌های قلبی و مامایی ویژه) | دریچه مصنوعی بطن راست سیستمیک (جابجایی مادرزادی اصلاح شده، ترمیم ساده جابجایی به روش Post-Mustard یا Senning جراحی Post-Fontan بیماری قلبی سیانوتیک سایر بیماری‌های قلبی مادرزادی پیچیده |
| • مراقبت مستقیم تیم چند تخصصی؛ پایش مامایی و قلبی هر ماه یا هر دو ماه یکبار | |

| جدول ۴-۴۹. طبقه‌بندی خطرات بیماری‌های قلبی - عروقی و بارداری و درمان‌های پیشنهادی توسط سازمان بهداشت جهانی (ادامه) | |
|--|---|
| طبقه‌بندی خطر | موقعیت‌های مرتبط |
| WHO ۴ (خطر بسیار بالای مرگ و میر مادر یا عوارض شدید؛ بارداری کمتر اندکی است و ختم بارداری مورد بحث قرار می‌گیرد) | فشارخون بالای شریان ریوی اختلال عملکرد سیستمیک شدید (NYHA درجه III-IV یا ۳۰٪ (LVEF< سابقه کاردیومیوپاتی حول و خوش زایمان که سبب اختلال پایدار عملکرد بطن چپ شده باشد. انسداد شدید بطن چپ سندرم مارفان همراه با اتساع آئورت بیش از ۴۰ میلی‌متر |
| <ul style="list-style-type: none"> • بارداری ممنوع است. • در صورت بارداری، پایش مامایی و قلبی ماهانه یا هر دو ماه یکبار انجام شود. | |

نداشت.
وضع حمل سزارین محدود به اندیکاسیون‌های مامایی می‌باشد و باید ضایعات خاص قلبی، موقعیت کلی مادر، و در دسترس بودن پرسنل ماهر بیهوشی و تسهیلات حمایتی عمومی را مورد توجه خاص قرار داد. برخی از این زنان اعمال جراحی مهم را به خوبی تحمل نمی‌کنند و در یک واحد با تجربه در خصوص نحوه درمان بیماری‌های قلبی عارضه‌دار به بهترین نحو وضع حمل می‌نمایند. در برخی زنان، ممکن است است برای پایش وضعیت همودینامیک نیاز به کاتتریزاسیون شریان ریوی باشد (فصل ۴۷). با این حال طبق تجربیات ما، پایش تهاجمی به ندرت اندیکاسیون پیدا می‌کند.

Simpson (۲۰۱۲) براساس بررسی‌های خود وضع حمل سزارین را برای زنانی با خصوصیات ذیل توصیه می‌کنند: (۱) اتساع ریشه آئورت بیش از ۴cm یا آنوریسم آئورت؛ (۲) نارسایی احتقانی حاد شدید؛ (۳) انفارکتوس میوکارد اخیر؛ (۴) استنوز آئورت شدید علامت‌دار؛ (۵) تجویز وارفارین ظرف دو هفته مانده به وضع حمل؛ و (۶) نیاز به تعویض فوری دریچه پس از وضع حمل. با وجود اینکه ما با اغلب این موارد موافق هستیم لیکن شرایطی را نیز قائل هستیم، به عنوان مثال ما پایداری طبی شدید ادم ریوی و به دنبال آن انجام وضع حمل واژینال را در صورت امکان‌پذیر بودن ترجیح می‌دهیم. هم‌چنین خاصیت ضد انعقادی وارفارین را می‌توان با تجویز ویتامین K، پلاسما، یا پروترومبین تغلیظ شده برطرف کرد.

• زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی شدید باید در طول وضع

جدول ۴-۴۹. عوامل خطر ساز برای ضایعات قلبی در جنین‌هایی که اعضای خانواده آنها مبتلا می‌باشند

| بیماری مادرزادی قلب در جنین (درصد) | | | |
|------------------------------------|----------------------|------------|-------------|
| ضایعه قلبی | ابتلای خواهر و برادر | ابتلای پدر | ابتلای مادر |
| سندرم مارفان | NS | ۵۰ | ۵۰ |
| تنگی دریچه آئورت | ۲ | ۳ | ۱۵-۱۸ |
| تنگی دریچه ریوی | ۲ | ۲ | ۶-۷ |
| نقص دیواره بین بطنی | ۳ | ۲ | ۱۰-۱۶ |
| نقص دیواره بین دهلیزی | ۲/۵ | ۱/۵ | ۵-۱۱ |
| مجرای شریانی باز | ۳ | ۲/۵ | ۴ |
| کوآرکتاسیون آئورت | NS | NS | ۱۴ |
| تترالوژی فالو | ۲/۵ | ۱/۵ | ۲-۳ |

NS: ذکر نشده است.

به طور معمول خطری در بر ندارد (Thurman, ۲۰۱۷). Ruys و همکاران (۲۰۱۵) براساس ثبت اسناد گسترده بیماری قلبی و بارداری، پیامدهای بارداری را بین ۸۶۹ زنی که زایمان برنامه‌ریزی شده واژینال داشتند و ۳۹۳ زن بارداری که زایمان سزارین برنامه‌ریزی شده داشتند، مقایسه کردند. زایمان سزارین برنامه‌ریزی شده هیچ‌گونه مزیتی بر پیامدهای نوزادی و مادری

لازم را در رابطه با هیپرتانسیون شریان ریوی به عمل می‌آورند.

■ نارسایی قلبی در حین زایمان

عدم جبران قلبی - عروقی در حین زایمان ممکن است به صورت ادم ریوی همراه با هیپوکسی یا هیپوتانسیون، یا هر دو تظاهر نماید. انتخاب رویکرد درمانی مناسب به وضعیت همودینامیک خاص فرد و بیماری قلبی زمینه‌ای بستگی دارد. به عنوان مثال، اغلب بهترین درمان برای تنگی جبران نشده میترا همراه با ادم ریوی ناشی از افزایش بار مایعات^۳، ایجاد دیورز شدید است. در مواردی که تاکی‌کاردی باعث تشدید روند بیماری شده است، بهترین گزینه، کنترل ضربان قلب با استفاده از داروهای مسدود کننده گیرنده β می‌باشد. همین درمان در زنانی که به دنبال تنگی دریچه آئورت دچار هیپوتانسیون و عدم جبران قلبی شده‌اند می‌تواند کشنده باشد. به جز در مواردی که پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای شناخته شده و علت عدم جبران قلبی روشن شده باشد، درمان تجربی می‌تواند خطرناک باشد.

■ دوره نفاس

زنانی که در دوران بارداری، وضع حمل و زایمان، هیچ علامتی از دیسترس قلبی نداشتند یا علایم بسیار اندکی را بروز داده‌اند، هنوز نیز ممکن است با حرکت مایعات به درون بخش داخل عروقی و کاهش مقاومت عروقی که سبب افزایش نیاز به فعالیت میوکارد می‌شود، در دوران پس از زایمان دچار عدم جبران قلبی شوند. به این ترتیب، لازم است که فرد در دوره نفاس نیز به دقت مورد مراقبت قرار گیرد (Keizer, ۲۰۰۶؛ Zeeman, ۲۰۰۶). در زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی، جدی‌ترین عوارض عبارتند از ترومبوآمبولی، عفونت، آنمی و خونریزی پس از زایمان. در حقیقت، این عوامل در کنار یکدیگر، زمینه را برای نارسایی قلبی پس از زایمان فراهم می‌آورند. علاوه بر افزایش کار قلب بسیاری از این موارد (به عنوان مثال در سپسیس و پره‌اکلامپسی شدید) باعث بروز یا تشدید ادم ریوی می‌شوند که علت آن، فعال شدن اندوتلیوم و نشت مویرگی - آلوئولی است (فصل ۴۷).

اگر بنا باشد پس از وضع حمل واژینال، عقیم‌سازی لوله‌ای^۴ انجام شود، می‌توان این عمل را چند روز و تا زمانی که مادر از

حمل، در وضعیت خوابیده به پهلو^۱ قرار گیرند. علایم حیاتی به طور مکرر در فاصله بین انقباضات چک می‌گردند. افزایش ضربان قلب به بیش از ۱۰۰ ضربان در دقیقه یا افزایش تعداد تنفس به بیش از ۲۴ بار در دقیقه، خصوصاً در صورتی که با تنگی نفس همراه باشد، می‌تواند دال بر نارسایی قریب‌الوقوع بطن باشد. در صورت بروز هرگونه نشانه‌ای که دال بر عدم جبران قلبی باشد، درمان طبی شدید باید بی‌درنگ آغاز شود. شایان ذکر است که وضع حمل به خودی خود، ضرورتاً باعث بهبود وضعیت مادر نمی‌شود و حتی ممکن است وضع را وخیم‌تر سازد. به علاوه، وضع حمل لورزانس از طریق جراحی می‌تواند بسیار خطرناک باشد. بدیهی است که در این شرایط، باید هم وضعیت مادر و هم جنین را در تصمیم‌گیری پیرامون تسریع روند وضع حمل مد نظر قرار داد.

■ بی‌دردی و بیهوشی

تسکین درد و کاستن از نگرانی مادر بسیار حائز اهمیت است. گرچه در برخی موارد، تجویز داروهای ضددرد داخل وریدی، تا حد زیادی باعث تسکین درد می‌گردد، اما توصیه می‌شود در اکثر موارد، از آنالژزی مداوم اپیدورال استفاده شود. مشکل اصلی در رابطه با آنالژزی هدایتی^۲، هیپوتانسیون مادر است (فصل ۲۵). این مسئله به ویژه در زنانی که دارای شانت‌های داخل قلبی هستند و امکان معکوس شدن جریان خون در آنها وجود دارد، خطرناک است. در این افراد، خون در قلب یا آئورت، از سمت راست به سمت چپ می‌رود و بدین وسیله ریه‌ها را بای‌پس می‌کند. در هیپرتانسیون ریوی یا تنگی دریچه آئورت، نیز هیپوتانسیون می‌تواند بسیار خطرناک باشد، زیرا برون‌ده قلب به کافی بودن پیش‌بار بستگی دارد. در این شرایط ممکن است آنالژزی هدایتی با استفاده از مواد ناکوتیک یا بیهوشی عمومی ارجح باشد.

در اشکال خفیف بیماری‌های قلبی - عروقی، برای وضع حمل واژینال اغلب ایجاد آنالژزی اپیدورال همراه با تجویز آرامبخش‌های داخل وریدی کفایت می‌کند. این امر باعث به حداقل رسیدن نوسانات برون‌ده قلب در حین وضع حمل می‌شود و امکان وضع حمل به کمک فورسپس یا واکيوم را فراهم می‌آورد. بلوک ساب‌آراکنوئید عموماً در زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی قابل توجه توصیه نمی‌شود. اکثر پزشکان برای وضع حمل سزارین، آنالژزی اپیدورال را ترجیح می‌دهند و البته احتیاط‌های

1- semirecumbent with lateral tilt

2- conduction analgesia

3- fluid overload

4- tubal sterilization

جدول ۵-۴۹. پیامدهای منتخب در بارداری بیمارانی که تحت تعویض دریچه قلبی قرار گرفتند

| پیامد | دریچه مکانیکی (۲۱۲=تعداد) | دریچه بافتی (۱۳۴=تعداد) |
|---------------------|------------------------------|----------------------------|
| مرگ و میر مادری | ۳ (۱/۴) | ۲ (۱/۵) |
| نارسایی قلبی | ۱۶۲ (۷/۵) | ۱ (۸/۲) |
| عارضه ترومبوتیک | ۱۱۳ (۶/۱) | ۱ (۰/۷) |
| عارضه خونریزی | ۴۹ (۲۳) | ۷ (۵/۱) |
| از دست رفتن بارداری | ۳۳ (۱۵/۶) | ۲ (۱/۵) |
| > ۲۴ هفته | | |
| مرگ جنین | ۶ (۲/۸) | ۰ (۰) |
| تولد پیش از موعد | ۲۹ (۱۸) | ۲۴ (۱۹) |
| > ۳۷ هفته | | |

داده‌ها به صورت تعداد (درصد) نمایش داده شده‌اند.

زنی که تحت تعویض دریچه آئورت قبل از بارداری قرار گرفته بودند را گزارش کردند. هفت مورد از ۲۷ بارداری در ۵ زن با دریچه مکانیکی بود. عوارض این گروه شامل دو مورد انفارکتوس میوکارد آمبولیک، یک مورد سقط، یک مورد خونریزی بعد از زایمان، یک مورد جداسدگی جفت، و یک مورد زایمان پیش از موعد بود. در گروه دریچه زیستی صناعی، ۹ مورد سقط، دو مورد بستری به علت سنکوپ، و یک مورد تولد پیش از موعد گزارش شد.

دریچه‌های تهیه شده از بافت خوک در دوران بارداری بی‌خطرتر هستند و این امر به طور عمده به علت نادر بودن ترومبوز و عدم نیاز به درمان ضد انعقادی است (جدول ۵-۴۹). با وجود این اختلال عملکرد دریچه‌ای همراه با وخیم‌تر شدن عملکرد قلب یا نارسایی قلبی شایع است و در ۵ تا ۲۵ درصد بارداری‌های اینچینی رخ می‌دهد. مشکل دیگر این است که دوام دریچه‌های مصنوعی بیولوژیکی کمتر از انواع مکانیکی است و طول عمر متوسط تعویض درجه ۱۰ تا ۱۵ سال است. Cleuziou و همکارانش (۲۰۱۰) نتیجه‌گیری نمودند که بارداری سبب تسریع خطر تعویض دریچه نمی‌شوند. اما Nappi و همکارانش (۲۰۱۴) ارتباطی بین بارداری و تخریب دریچه در زنانی که دریچه‌های هوموگرفت میترال حفظ شده از طریق کرایو داشتند، یافتند.

لحاظ همودینامیک به وضعیت نسبتاً طبیعی برسد، تبار و آنمیک نباشد و بتواند به طور طبیعی راه برود، به تعویق انداخت. به صورت جایگزین، در مورد افرادی که تمایل به باروری در آینده دارند، توصیه‌های پیش‌گیری از بارداری به تفصیل در رهنمودهای ایالات متحده در مورد معیارهای مشمولیت طبی استفاده از روش‌های پیش‌گیری از بارداری در دسترس می‌باشد (Curtis، ۲۰۱۶).

اصلاح بیماری‌های قلبی به وسیله جراحی

اکثر ضایعات بالینی مادرزادی قلبی قابل توجه، در دوران کودکی ترمیم می‌گردند. برخی نقایص که به دفعات تا زمان بزرگسالی تشخیص داده نمی‌شوند عبارتند از: تنگی دریچه شریان ریوی، نقایص دیواره بین دهلیزی، دریچه آئورت دولتی، و کوآرکتاسیون آئورت (Brickner، ۲۰۱۴). در برخی موارد، نقص موجود خفیف است و نیاز به انجام جراحی نیست. در سایر موارد، ناهنجاری ساختاری قابل توجه است و انجام جراحی ترمیمی ضرورت دارد. در صورت موفقیت‌آمیز بودن ترمیم، بسیاری از زنان تصمیم می‌گیرند باردار شوند. گاه جراحی ترمیمی در حین بارداری انجام می‌گیرد.

■ تعویض دریچه پیش از بارداری

گزارشات فراوانی در خصوص پیامدهای بارداری در زنانی که دریچه‌های میترال یا آئورت مصنوعی دارند، وجود دارند. براساس یک بررسی، میزان مرگ و میر مادری کلی ۱/۲ درصد تخمین زده شد. این میزان در زیر گروه دریچه مکانیکی ۱/۸ درصد و در زیر گروه زیستی صناعی ۰/۷ بود (Lawley، ۲۰۱۵). با استفاده از اسناد بیماری قلبی و بارداری، میزان مرگ و میر مادری در زنانی که دریچه قلبی مکانیکی داشتند، ۱/۴ درصد و در زنانی که دریچه بافتی قلب داشتند، ۱/۵ درصد بود (Van Hagen، ۲۰۱۵). ترومبوز دریچه قلب مکانیکی در ۴/۷ درصد موارد رخ داد. در مجموع، تنها ۵۸ درصد بیمارانی که دریچه مکانیکی قلب داشتند، بارداری بدون عوارض نامطلوب جدی داشتند (در مقایسه با ۷۹ درصد بیمارانی که دریچه بافتی قلب داشتند) (جدول ۵-۴۹).

Bouhout و همکاران (۲۰۱۴)، پیامدهای ۲۷ بارداری در ۱۴

■ درمان ضد انعقادی

این اقدام برای زنان دارای دریچه‌های مصنوعی مکانیکی امری ضروری و مهم است. متأسفانه وارفارین مؤثرترین داروی ضد انعقاد جهت پیش‌گیری از عوارض ترومبوآمبولیک در مادر است لیکن سبب ایجاد عوارض و میزان مرگ‌ومیر قابل توجهی در جنین می‌شود (فصل ۱۲). درمان ضد انعقادی با هپارین با خطرات کمتری برای جنین همراه است، در هر حال خطر عوارض ترومبوآمبولیک در مادر بالاتر است (McLintock, ۲۰۱۱).

وارفارین تراتوژن است و سبب سقط، مرده‌زایی، و مالفورماسیون‌های جنینی می‌شود. در مطالعه‌ای که بر روی ۷۱ مورد بارداری در زنانی که حین بارداری وارفارین دریافت می‌کردند انجام شد میزان سقط ۳۲ درصد، مرده‌زایی ۷ درصد، و امبریوپاتی ۶ درصد گزارش شد (Cotrufo, ۲۰۰۲). در مواردی که دوز متوسط روزانه وارفارین بیش از ۵ میلی‌گرم بود، میزان خطر بالاتر بود. به‌صورت مشابهی، کالج قلب آمریکا و انجمن قلب آمریکا تخمین می‌زنند که خطر اختلالات رویانی وابسته به دوز است و در صورتی که دوز وارفارین $\leq 5\text{mg/d}$ باشد، خطر کمتری (کمتر از ۳ درصد) فرد را تهدید می‌کند (Nishimura, ۲۰۱۴). در صورتی که دوز وارفارین $> 5\text{mg/d}$ باشد، خطر اختلالات رویانی از ۸ درصد تجاوز می‌کند.

در بررسی هپارین، درمان ضد انعقادی با استفاده از هپارین یکپارچه با دوز پایین جهت دریچه‌های مکانیکی به طور قطع ناکافی است و با میزان بالای مرگ‌ومیر مادران ارتباطی قوی دارد (Chan, ۲۰۰۰; Iturbe-Alessio, ۱۹۸۶). حتی درمان ضد انعقادی کامل با هپارین یکپارچه (UFH) یا یکی از انواع هپارین‌های با وزن مولکولی پایین (LMWH) نیز با ترومبوز دریچه‌ای مرتبط است (Leyh, ۲۰۰۲, ۲۰۰۳; Rowan, ۲۰۰۱). اما، رعایت دوزهای دوبار در روز و پایش درمان ممکن است کمک کند (McLintock, ۲۰۱۴). بنابراین، در صورتی که دوز کامل ضد انعقادی به همراه LMWH یا UFH با تنظیم دوز استفاده شود، پایش دقیق توصیه می‌شود. aPTT باید حداقل ۲ برابر کنترل باشد یا سطوح anti-Xa باید ۴ تا ۶ ساعت بعد از تجویز دارو، 0.8 تا 1.2 U/mL باشد (Nishimura, ۲۰۱۴).

توصیه‌هایی جهت درمان ضد انعقادی

تعدادی روش‌های درمانی متفاوت (که هیچ‌یک از آنها ایده‌آل نیستند) مطرح شده‌اند و به طور عمده بر پایه عقاید نظری شکل

گرفته‌اند. دو مورد از کالج پزشکان قفسه‌سینه آمریکا و سایرین مشترکاً از کالج قلب آمریکا و انجمن قلب اروپا برگرفته شده است (Bates, ۲۰۱۲; Nishimura, ۲۰۱۴). هر یک از این چهار رژیم توصیه شده است. در ابتدا، LMWH با تنظیم دوز دوبار در روز تجویز می‌شود و سطح پیک anti-Xa ۴ ساعت بعد اندازه‌گیری می‌شود. در روش دیگری، UFH تنظیمی هر ۱۲ ساعت تجویز می‌شود تا aPTT بین دوزها به دو برابر کنترل برسد یا سطح anti-Xa بین 0.7 تا 0.35 U/mL برسد. به عنوان یک روش سوم، LMWH یا UFH همانگونه که توضیح داده شد تا ۱۳ هفته تجویز می‌شود و سپس وارفارین تا نزدیک زایمان جایگزینش می‌شود. قبل از زایمان مجدداً UFH یا LMWH شروع می‌شوند. در نهایت، در زنانی که خطر بالای ترومبوز دارند و در مورد کسانی که تأثیر و امنیت هپارین مورد سؤال است، وارفارین در طول بارداری توصیه می‌شود. نزدیک زایمان، هپارین جایگزین می‌شود. به علاوه، آسپرین ۷۵ تا ۱۰۰mg روزانه تجویز می‌شود.

هپارین درست پیش از زایمان قطع می‌گردد. اگر زایمان به گونه‌ای غیرمترقبه در حین درمان با عوامل ضدانعقاد به وقوع پیوسته و خونریزی شدید روی دهد، بایستی پروتامین سولفات به صورت داخل وریدی تجویز گردد. درمان ضدانعقاد با هپارین یا وارفارین را معمولاً می‌توان ۶ ساعت پس از زایمان وازینال مجدداً از سر گرفت و مشکل خاصی رخ نمی‌دهد. پس از زایمان سزارین، آنتی‌کوآگولاسیون کامل به حالت تعلیق در می‌آید؛ مدت تعلیق هنوز به طور دقیق مشخص نشده است. کالج زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷) شروع دوباره‌ی مصرف هپارین یکپارچه یا هپارین با وزن مولکولی پایین را ۶ تا ۱۲ ساعت پس از وضع حمل سزارین توصیه می‌کند. ما پس از اعمال جراحی بزرگ، آنتی‌کوآگولاسیون را دست‌کم به مدت ۲۴ ساعت به حالت تعلیق در می‌آوریم.

از آنجا که وارفارین، هپارین با وزن مولکولی پایین، و هپارین یکپارچه در شیر مادر تجمع نمی‌یابند سبب ایجاد وضعیت ضد انعقادی در شیرخوار نمی‌گردند. بنابراین مصرف آنها با شیردهی تداخل ندارد (ACOG, ۲۰۱۷).

■ جراحی قلب در حین بارداری

هرچند عمل تعویض دریچه‌های قلب یا سایر جراحی‌های قلب عموماً تا پس از وضع حمل به تأخیر انداخته می‌شود، اما گاه انجام

علیرغم این موضوع، عوارض در طول بارداری شایع هستند (Dashe, ۱۹۹۸). از ۵۳ بارداری در ۳۷ گیرنده پیوند قلب، تقریباً نیمی از افراد دچار فشارخون شدند، و ۲۲ درصد افراد حداقل یک دوره پس زدن را در طول بارداری تجربه کردند (Armenti, ۲۰۰۲, Miniero, ۲۰۰۴). این افراد به صورت میانگین در هفته ۳۷ تا ۳۸ بارداری (به صورت سزارین) زایمان کردند. سه چهارم نوزادان زنده به دنیا آمدند. در پیگیری، حداقل چهار زن بیش از ۲ سال بعد از زایمان فوت کردند. در بررسی دیگری بر روی ۲۵ مورد مشابه با ۴۲ مورد بارداری هیچگونه مرگ و میر مادری گزارش نشد. عوارض عمده شامل دو مورد پس زدن در اوایل دوره نفاس، دو مورد نارسایی کلیه، و ۱۱ سقط خودبه خودی بود (Estensen, ۲۰۱۱). پنج زن ۲ تا ۱۲ سال بعد از زایمان فوت کردند. در انگلستان، Mohamed-Ahmed و همکاران (۲۰۱۴) ۱۴ زن پیوندی در بین سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۱۱ را شناسایی کردند. دو مورد پس زدن پیوند گزارش شد که یکی از آنها فوت کرد.

بیماری دریچه‌ای قلب

در ایالات متحده به علل ذیل، تب روماتیسمی ناشایع است: زندگی در خانواده‌های کم جمعیت، دسترسی به پنی‌سیلین، و ظهور سوش‌های غیرروماتوژنیک استرپتوکوک‌ها. با این حال، تب روماتیسمی همچنان علت اصلی بیماری‌های خطرناک دریچه میترا و زنان در سنین فرزندآوری در کشورهای غیر صنعتی به شمار می‌رود (Nanna, ۲۰۱۴; Roeder, ۲۰۱۱).

■ تنگی میترا

اندوکاردیت روماتیسمی مسئول اغلب موارد تنگی دریچه میترا است. مساحت دریچه میترا در حالت طبیعی $4/0 \text{ cm}^2$ است. زمانی که به دنبال تنگی، مساحت دریچه میترا به کمتر از $2/5 \text{ cm}^2$ برسد، علائم به طور معمول پدیدار می‌شوند (Desai, ۲۰۰۰). دریچه تنگ مانع از آن می‌شود که خون از دهلیز چپ وارد بطن شود.

در تنگی‌های شدیدتر میترا، دهلیز چپ متسع می‌شود، فشار دهلیز چپ به طور مزمن افزایش می‌یابد و ممکن است هیپرتانسیون ریوی غیرفعال و قابل توجه بروز نماید (جدول ۴۹-۶). در این افراد برون‌ده قلب به نسبت ثابت است بنابراین

این عمل حین بارداری می‌تواند جان مادر را نجات دهد. بررسی‌های بسیاری نشانگر آن هستند که انجام این اعمال با خطر مرگومیر و عوارض مادر و جنین قابل توجهی مرتبط هستند. John و همکارانش (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای طولی از سوی Mayo Clinic پیامدهای ۲۱ زن باردار که مابین سال‌های ۱۹۷۶ تا ۲۰۰۹ به علت نیاز به بای‌پس قلبی - ریوی تحت جراحی قلبی - توراسیک قرار گرفته بودند را گزارش نمودند. اعمال جراحی مزبور عبارت بودند از هشت عمل تعویض دریچه آئورت، شش جراحی ترمیم یا تعویض دریچه میترا، دو جراحی خارج ساختن میکسوم، دو جراحی ترمیم آنوریسم آئورت، یک مورد بستن سوراخ بیضی (oval) باز، یک مورد ترومبکتومی دریچه‌ای آئورت مصنوعی، و یک مورد میومکتومی سپتال. زمان میانه بای‌پس قلبی - ریوی ۵۳ دقیقه بود که طیف آن از ۱۶ تا ۱۸۵ دقیقه فرق می‌کرد. یک زن دو روز پس از جراحی فوت کرد و سه مورد مرگ دیگر به فاصله ۲ سال، ۱۰ سال، و ۱۹ سال پس از جراحی رخ دادند. سه جنین مردند، و ۵۲ درصد پیش از ۳۶ هفته‌گی وضع حمل شدند. Elassy و همکاران (۲۰۱۴) بررسی بر روی ۲۳ زن انجام دادند که به علت اختلال عملکرد شدید دریچه‌ای تحت عمل قلب باز قرار گرفتند. دو زن و ۱۰ جنین (همگی زیر ۲۸ هفته) قبل از ترخیص از بیمارستان فوت کردند. تنها شش جنین سر موعد به دنیا آمدند. Chandrasekhar و همکارانش (۲۰۰۹) جهت ایده‌آل کردن پیامدها توصیه می‌کنند: جراحی در صورت امکان به صورت اختیاری انجام شود؛ جریان پمپ بیش از $2/5 \text{ L/min/m}^2$ حفظ شود؛ فشار پرفوزیون نرموتریک بالای 70 mmHg باشد، از جریان ضربانی استفاده شود؛ هماتوکریت بالای ۲۸ درصد حفظ شود.

■ بارداری پس از پیوند قلب

بعد از پیوند قلب، تعداد زیادی از بارداری‌های موفق گزارش شده‌اند (Abdalla, ۲۰۱۴; Vos, ۲۰۱۴). توصیه‌های اخیر جامعه بین‌المللی پیوند قلب و ریه، افرادی که تحت پیوند قلب قرار گرفته و در حال حاضر وضعیت پایداری دارند و بیش از یک سال از پیوندشان گذشته است را از بارداری منع نمی‌کنند (Costanzo, ۲۰۱۰). مشهود است که سطوح مراقبتی فوق تخصصی توسط یک تیم چند تخصصی ضروری است.

به نظر می‌رسد که قلب پیوندی به صورت طبیعی به تغییرات ناشی از بارداری پاسخ می‌دهد (Key, ۱۹۸۹; Kim, ۱۹۹۶).

جدول ۶-۴۹. اختلالات دریچه‌ای عمده قلب

| نوع | علت | پاتوفیزیولوژی | بارداری |
|---------------------|--|---|--|
| تنگی میترال | والوولیت روماتیک | اتساع دهلیز چپ و هیپرتانسیون ریوی غیرفعال | نارسایی قلبی به علت تاکی کاردی و افزایش بار مایعات |
| نارسایی میترال | والوولیت روماتیک، پرولاپس دریچه میترال، اتساع بطن چپ | اتساع و هیپرتروفی نامتقارن بطن چپ | عملکرد بطن‌ها با کاهش پس‌بار بهبود می‌یابد |
| تنگی دریچه آئورت | دریچه دولتی مادرزادی | هیپرتروفی متقارن بطن چپ، کاهش برون‌ده قلب | تنگی متوسط تحمل می‌شود؛ تنگی شدید در صورت کاهش پیش‌بار (مثلاً به دنبال خونریزی‌های مایمی یا آنالژزی منطقه‌ای) تهدید کننده حیات است |
| نارسایی دریچه آئورت | والوولیت روماتیک، بیماری‌های بافت همبند مادرزادی | اتساع و هیپرتروفی بطن چپ | عملکرد بطن‌ها با کاهش پس‌بار بهبود می‌یابد. |
| تنگی دریچه ریوی | والوولیت روماتیک مادرزادی | تنگی شدید با بزرگ شدن دهلیز راست و بطن راست همراه است | تنگی خفیف عموماً به خوبی تحمل می‌شود؛ تنگی شدید با نارسایی قلب راست و آریتمی‌های دهلیزی همراه است |

۶۰). ترومبوزهای دهلیزی می‌توانند با وجود سینوسی بودن ریتم نیز تشکیل شوند (Hameed, ۲۰۰۵).

پیامدهای بارداری

به طور کلی، عوارض مستقیماً با شدت تنگی دریچه در ارتباط هستند. زنانی که سطح دریچه میترال در آنها کمتر از 2cm^2 است، در معرض بیشترین خطر بروز عوارض قرار دارند (Siu, ۲۰۰۱b). Hameed و همکاران وی (۲۰۰۱) در مطالعه‌ای دیگر ۴۶ زن باردار مبتلا به تنگی میترال را مورد بررسی قرار دادند. ۴۳ درصد از افراد مذکور دچار نارسایی قلبی و ۲۰ درصد دچار آریتمی شدند. در افرادی که سطح دریچه میترال آنها کمتر از 1cm^2 بود، شیوع محدودیت رشد جنینی بیشتر بود.

پیش‌آگهی با ظرفیت عملکردی^۳ مادر نیز در ارتباط بود. Sawhney و همکاران وی (۲۰۰۳) با بررسی ۴۸۶ مورد بارداری همراه با بیماری‌های روماتیسمی قلب (عمدتاً تنگی میترال) گزارش کردند که ۸ مورد از ۱۰ مورد مرگ‌ومیر مادری در زنانی روی داده بود که بیماری آنها جزء کلاس III یا NYHA IV بود (Sawhney, ۲۰۰۳).

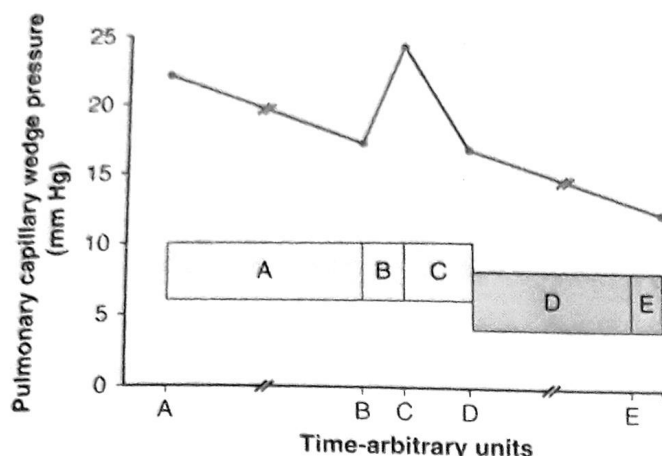
افزایش پیش‌بار (به علت بارداری) و نیز سایر عواملی که باعث افزایش برون‌ده قلب می‌شوند، ممکن است موجب نارسایی بطن و ادم ریه شوند. در واقع، یک چهارم از زنان مبتلا به تنگی میترال، نخستین بار در دوران بارداری دچار نارسایی قلب می‌شوند (Caulin-Glaser, ۱۹۹۹). از آن جایی که سوفل در برخی زنان شنیده نمی‌شود، این نماهای بالینی ممکن است در زمان ترم با کاردیومیوپاتی ایدیوپاتیکی حول و حوش زایمان^۱ اشتباه گرفته شود (Cunningham, ۱۹۸۶، ۲۰۱۲).

در تنگی‌های شدید، تاکی کاردی باعث کوتاه شدن زمان پر شدن بطن‌ها در طول دیاستول و افزایش شیب میترال^۲ می‌شود. این افزایش موجب بالا رفتن فشار وریدی و مویرگی ریه و افزایش فشار دهلیز چپ می‌شود و بدین وسیله ممکن است منجر به ادم ریه گردد. بر این اساس تاکی کاردی سینوسی اغلب به صورت پروفیلاکتیک با استفاده از داروهای مسدودکننده β درمان می‌گردد. تاکی آریتمی‌های دهلیزی از جمله فیبریلاسیون، در تنگی‌های میترال شایع‌اند؛ این اختلالات را باید به شدت درمان نمود. فیبریلاسیون دهلیزی هم‌چنین زمینه را برای تشکیل ترومبوزهای جداری و آمبولی به عروق مغز فراهم می‌آورد و بدین وسیله می‌تواند باعث سکته مغزی شود (فصل

1- Idiopathic peripartum cardiomyopathy

2- mitral gradient

3- functional capacity



تصویر ۳-۴۹ فشار گوه‌ای متوسط مویرگ‌های ریه در هشت زن مبتلا به تنگی دریچه میترال (خط صورتی). کادرهای تیره و روشن، فشار گوه‌ای متوسط ($\pm 1SD$) در زنان باردار ترم در دوران پیش از زایمان را نشان می‌دهند. A. مرحله اول زایمان. B. مرحله دوم زایمان، ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پیش از وضع حمل. C. ۵ تا ۱۵ دقیقه پس از زایمان. D. ۴ تا ۶ ساعت پس از زایمان. E. ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از زایمان.

خون کم مقاومت جفت و نیز وارد شدن خون وریدی اندام‌ها، لگن و رحم خالی به درون وریدها ("autotransfusion") باشد. اکثر صاحب‌نظران عقیده دارند در زنان مبتلا به تنگی میترال، وضع حمل واژینال ارجح است. القای اختیاری زایمان زمانی منطقی است که تیمی مجرب و آموزش دیده بر سر بالین بیمار حضور داشته باشند. در تنگی شدید میترال و نارسایی مزمن قلب، قرار دادن کاتتر در شریان ریوی می‌تواند به اخذ تصمیمات درمانی کمک کنند.

■ نارسایی میترال

درجاتی ناچیز از نارسایی میترال در اغلب بیماران طبیعی مشاهده می‌شود. ولی زمانی که لت‌های دریچه میترال در حین سیستول به طور مناسب روی هم قرار نگیرند، درجاتی از رگورژیتاسیون غیرطبیعی میترال می‌تواند بروز نماید. نارسایی میترال نهایتاً اتساع و هیپرتروفی متقارن بطن چپ را به دنبال خواهد داشت (جدول ۶-۴۹). نارسایی حاد میترال در اثر پارگی طناب‌های

درمان

عموماً توصیه می‌شود فعالیت فیزیکی بیماران مبتلا به تنگی میترال محدود گردد. در صورت بروز علائم احتقان ریه، فعالیت فرد باید باز هم کاهش یابد، سدیم رژیم غذایی محدود شود و درمان با داروهای دیورتیک نیز آغاز گردد (Siva, ۲۰۰۵). در صورت بروز فیبریلاسیون دهلیزی (اگر تازه شروع شده باشد)، از وراپامیل داخل وریدی (۵ تا ۱۰ mg) یا شوک الکتریکی قلب استفاده می‌شود. در فیبریلاسیون مزمن، جهت کاهش سرعت پاسخ بطنی، از دیگوکسین، مسدودکننده‌های β یا مسدود کننده‌های کانال‌های کلسیم استفاده می‌شود. در صورت بروز فیبریلاسیون پایدار، درمان ضدانعقاد با هپارین اندیکاسیون دارد. برخی توصیه می‌کنند در تنگی‌های شدید، حتی در صورت وجود ریتم سینوسی، درمان با هپارین انجام گیرد (Nanna, ۲۰۱۴).

مداخله جراحی برای زنان مبتلا به تنگی شدید علامت‌دار میترال و یا درجات کمتر تنگی (مساحت دریچه میترال) ($1/5$ تا 2 سانتی‌متر مربع) که همراه با آمبولی سیستمیک مکرر یا فشارخون ریوی شدید هستند، توصیه می‌شود. در صورتی که دریچه قابل انعطاف باشد، والولوپلاستی از طریق بالون ترجیح داده می‌شود (Bui, ۲۰۱۴). در بررسی ۷۱ زن باردار با تنگی میترال شدید و نارسایی قلبی که تحت والولوپلاستی از راه پوست قرار گرفتند، ۹۸٪ در هنگام زایمان در دسته‌بندی I یا NYHA II قرار می‌گرفتند (Esteves, ۲۰۰۶). به صورت میانگین در ۴۴ ماه، میزان کلی بقای بدون حادثهٔ مادری، ۵۴ درصد بود. با این حال، مداخلهٔ جراحی مجدد در هشت زن مورد نیاز بود. تمام ۶۶ نوزادی که سر موعد به دنیا آمدند، رشد و تکامل نرمال داشتند.

زایمان و وضع حمل، خصوصاً در زنان مبتلا به تنگی‌های علامت‌دار میترال با استرس بسیار زیادی توأم است (تصویر ۳-۴۹). انقباضات رحمی به دلیل افزایش حجم خون در گردش، برون‌ده قلبی را افزایش می‌دهد. درد، زور زدن و اضطراب ممکن است از طریق ایجاد تاکی‌کاردی باعث نارسایی قلبی ناشی از افزایش ضربان قلب شوند. برای زایمان ایده‌آل است از بی‌دردی اپیدورال استفاده شود اما برای اجتناب از افزایش بار مایعات باید دقت زیادی مبذول داشت. افزایش ناگهانی پیش‌بار می‌تواند با افزایش فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریوی باعث ادم ریه شود. فشار گوه‌ای پس از زایمان با بیشترین سرعت به طور ناگهانی افزایش می‌یابد. Clark و همکاران وی (۱۹۸۵) با طرح یک فرضیه اظهار داشتند مسأله فوق ممکن است حاصل از بین رفتن گردش

■ تنگی آئورت

تنگی آئورت، به طور معمول بیماری افراد مسن است و بروز آن در زنان جوان تر، احتمالاً ناشی از ضایعه‌ای مادرزادی است. شیوع تنگی آئورت به علت کاهش بروز بیماری‌های روماتیسمی کاهش یافته است. در ایالات متحده شایع‌ترین ضایعه ایجادکننده تنگی دریچه دولتی است (Friedman, ۲۰۰۸). سطح دریچه آئورت در حالت طبیعی حدود ۳ تا ۴ cm² است؛ و گرادیان فشاری آن کمتر از ۵ میلی‌متر جیوه است. با کاهش سطح دریچه به (کمتر از ۱ cm²)، انسدادی شدید در برابر جریان خود ایجاد می‌شود و فشار اضافه بار در بطن چپ به طور پیشرونده افزایش می‌یابد. (Roeder, ۲۰۱۱). متعاقباً هیپرتروفی متقارن بطن چپ روی می‌دهد و در موارد شدید، فشار انتهایی دیاستولی افزایش می‌یابد، کسر تخلیه‌ای (ejection fraction) کاهش می‌یابد و برون‌ده قلب کم می‌شود (جدول ۶-۴۹). تظاهرات بالینی شاخص دیر بروز می‌کنند؛ این تظاهرات عبارتند از: درد قفسه سینه، سنکوپ، نارسایی قلب و مرگ ناگهانی ناشی از آریتمی. نرخ امید به زندگی پس از بروز درد فعالیتی قفسه سینه تنها ۵ سال است؛ در بیماران علامت‌دار، تعویض دریچه اندیکاسیون دارد.

بارداری

تنگی آئورت قابل توجه از لحاظ بالینی طی دوران بارداری ناشایع است. درجات خفیف تا متوسط تنگی به خوبی تحمل می‌شوند، با این حال، بیماری شدید تهدیدکننده حیات است. مشکل عمده‌ی زمینه‌ای همودینامیکی برون‌ده قلبی ثابت مرتبط با تنگی شدید است. طی بارداری تعدادی وقایع به طور حاد سبب کاهش پیش‌بار می‌شوند و در نتیجه وضعیت برون‌ده ثابت قلبی وخیم‌تر می‌شود. این وقایع عبارتند از بسته شدن ورید اجوف، بی‌دردی ناحیه‌ای و خونریزی. نکته مهم آن است که این وقایع سبب کاهش خون‌رسانی قلبی، مغزی و رحمی نیز می‌شود. پیرو همین امر است که تنگی شدید آئورت می‌تواند در حین بارداری به شدت خطرناک باشد. از مطالعه کانادایی چند مرکزی که پیش‌تر مطرح شد چنین برمی‌آید که در صورتی که سطح دریچه آئورت به کمتر از ۱/۵ cm² برسد، عوارض افزایش می‌یابند (Siu, ۲۰۰۱b). Hameed و همکارانش (۲۰۰۱) در گزارشی که پیش‌تر در خصوص آن صحبت شد میزان مرگ‌ومیر مادری را در حضور

تاندونی^۱، انفارکت عضله پاپیلری، یا پارگی لتهای دریچه ناشی از اندوکاردیت عفونی رخ می‌دهد. برعکس، نارسایی مزمن دریچه میترال علل متعددی دارد، از جمله: تب روماتیسمی، پرولاپس دریچه میترال، یا اتساع بطن چپ به هر علت (از جمله کاردیومیوپاتی اتساعی). علل کمتر شایع عبارتند از: کلسیفیکاسیون حلقه (annulus) میترال؛ احتمالاً برخی داروهای کاهنده اشتها؛ و در زنان مسن، بیماری‌های ایسکمیک قلب. وژتاسیون‌های دریچه میترال (اندوکاردیت لیمن-ساکس) در زنانی که دارای آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید هستند، نسبتاً شایع است (Shroff, ۲۰۱۲). اینها گاه در زنان مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک نیز مشاهده می‌گردند.

در افراد غیرباردار، علایم نارسایی دریچه میترال نادراست و تعویض دریچه مگر در صورت بروز اندوکاردیت عفونی، به ندرت اندیکاسیون پیدا می‌کند. به همین ترتیب، رگورژیتاسیون میترال نیز در دوران بارداری به خوبی تحمل می‌شود؛ این امر احتمالاً ناشی از کاهش مقاومت عروق سیستمیک و در نتیجه کاهش رگورژیتاسیون است. نارسایی قلب تنها به ندرت در دوران بارداری روی می‌دهد؛ گاه تاکی‌آریتمی‌ها یا کاهش شدید عملکرد سیستمی نیازمند درمان هستند.

■ پرولاپس دریچه میترال

این تشخیص بر وجود یک اختلال پاتولوژیک بافت همبند دلالت دارد (اغلب دژنراسانس میگزوماتو نامیده می‌شود) که می‌تواند خود لتهای دریچه‌ها، حلقه‌ی دریچه، یا طناب تاندونی را درگیر کند. ممکن است نارسایی میترال ایجاد شود. اغلب زنان مبتلا به پرولاپس میترال بدون علامت هستند و در معاینات روتین یا حین انجام اکوکاردیوگرافی کشف می‌شوند. درصد پایینی از زنان دچار علامت دارای اضطراب، طپش قلب، درد آتیپیک قفسه سینه، تنگی نفس کوششی، و سنکوپ هستند (Guy, ۲۰۱۲). زنان باردار دچار پرولاپس میترال به ندرت دچار عوارض قلبی می‌شوند. حتی ممکن است افزایش حجم سبب بهتر قرارگرفتن لتهای دریچه میترال شود، در زنان فاقد تغییرات پاتولوژیک میوماتوزی در کل پیامدهای بارداری عالی است (Lesniak-Sobelga, ۲۰۰۴). برای زنانی که علامت‌دار هستند، داروهای مسدودکننده β جهت کاهش تون سمپاتیک، تسکین درد قفسه سینه و طپش قلب، و کاهش خطر آریتمی‌های تهدیدکننده حیات تجویز می‌شوند.

استفاده از تکنیک‌های استاندارد آنالژی همدارپی روی دهند، اجتناب نمود. Easterling و همکاران وی (۱۹۸۸) با مطالعه اثرات آنالژی اپیدورال در پنج زن مبتلا به تنگی شدید آئورت، آثار سریع و عمیق کاهش فشار پرشدگی را به اثبات رساندند. Xia و همکاران وی (۲۰۰۶) بر تزریق آهسته عوامل بیحسی موضعی دقیق در فضای اپیدورال تأکید ورزیده‌اند. در افرادی که از لحاظ همودینامیک پایدارند می‌توان در صورت وجود اندیکاسیون‌های مامایی استاندارد، از فورسپس یا واکيوم برای وضع حمل استفاده نمود.

■ نارسایی آئورت

رگورژیتاسیون یا نارسایی آئورت به معنای بازگشت خون از آئورت به درون بطن چپ در زمان دیاستول است. علل شایع نارسایی دریچه آئورت عبارتند از: تب روماتیسمی، اختلالات بافت همبند، و ضایعات مادرزادی. در سندرم مارفان، ریشه آئورت می‌تواند متسع شود و باعث رگورژیتاسیون شود. نارسایی حاد دریچه آئورت در اندوکاردیت عفونی یا دایسکسیون آئورت می‌تواند دیده شود. نارسایی دریچه‌های میترال و آئورت، به داروهای فن‌فلورامین و دکس‌فن‌فلورامین که عوامل کاهنده اشتها هستند، و آگونیست‌های دوپامینی مشتق از ارگوت (کابرگولین و پرگولید) نسبت داده شده‌اند (Gardin, ۲۰۰۰؛ Schade, ۲۰۰۷؛ Zanettini, ۲۰۰۷). در نارسایی مزمن آئورت، بطن چپ دچار اتساع و هیپرتروفی می‌گردد. این عارضه با آغاز آرام خستگی، تنگی نفس و ادم همراه است؛ اما وضعیت فرد به سرعت به وخامت می‌گراید (جدول ۶-۴۹).

در دوران بارداری، نارسایی آئورت عموماً به خوبی تحمل می‌شود. در این جا نیز همانند نارسایی دریچه میترال گمان می‌رود کاهش مقاومت عروق سیستمیک، بهبود عملکرد همودینامیک به دنبال دارد. در صورت بروز علایم نارسایی قلب، داروهای دیورتیک تجویز می‌شوند و توصیه می‌شود که فرد در بستر استراحت نماید.

■ تنگی دریچه ریوی

تب روماتیسمی، دریچه ریوی را بسیار کمتر از سایر دریچه‌ها درگیر می‌نماید. تنگی دریچه ریوی به طور معمول مادرزادی

تنگی آئورت ۸ درصد گزارش کردند. به نظر می‌رسد که گرایان فشاری در بجهای در آنها بیشتر از ۱۰۰ mmHg باشد در معرض بیشترین خطر قرار دارند.

درمان

در زنان فاقد علامت، هیچ درمانی به جز نظارت دقیق لازم نیست. درمان افراد علامت‌دار شامل محدودیت شدید فعالیت‌های بدنی و درمان فوری عفونت‌هاست. در صورتی که علایم حتی علی‌رغم استراحت کامل نیز پایدار بمانند، باید مداخله جراحی مد نظر قرار گیرد. والولوپلاستی با استفاده از کاتتر، خطراتی برای مادر و جنین دارد و در طولانی مدت خیلی مؤثر نیست (Pessell, ۲۰۱۴؛ Reich, ۲۰۰۴). دریچه آئورت ممکن است مجدداً تنگ شده یا نارسایی جدید آئورت رخ دهد. در رویکرد جراحی جایگزین (تعویض دریچه) به علت اثر بای پس قلب، مرگ جنین احتمال زیادی دارد (Datt, ۲۰۱۰). از این رو، کالج قلب و عروق آمریکا، انجمن قلب آمریکا، و جامعه کاردیولوژی اروپا توصیه می‌کنند که بارداری تا بعد از تصحیح جراحی تنگی شدید آئورت به تعویق انداخته شود (Bonow, ۲۰۰۸).

در زنان مبتلا به تنگی شدید آئورت، پایش دقیق فرد در حین زایمان بسیار مهم است. به دلیل مرز باریکی که بین هیپوولمی و افزایش بار مایعات وجود دارد، گاه کاتتریزاسیون شریان ریوی می‌تواند مفید باشد. زنان مبتلا به تنگی آئورت، برای حفظ برون‌ده قلب و تأمین خون‌رسانی سیستمیک، وابسته به فشار پرشدگی انتهای دیاستولی بطن^۱ هستند. کاهش ناگهانی حجم انتهای دیاستولی می‌تواند باعث افت فشار، سنکوپ، انفارکتوس قلب، و مرگ ناگهانی شود. به این ترتیب، نکته کلیدی در درمان افراد مبتلا به تنگی آئورت، اجتناب از کاهش پیش‌بار بطن‌ها و حفظ برون‌ده قلب است. در جریان زایمان و وضع حمل، این زنان باید به قدر کافی مایعات دریافت کنند تا در صورت بروز خونریزی، حجم داخل عروقی در سطحی مناسب حفظ شود. در زنانی که دریچه میترال آنها سالم است، حتی در صورت افزایش متوسط بار مایعات، ادم ریه به ندرت روی می‌دهد.

در حین زایمان به نظر می‌رسد که آنالژی اپیدورال با استفاده از عوامل نازکوتیک، روشی ایده‌آل است؛ بدین وسیله می‌توان از افت فشار بالقوه خطرناکی که ممکن است در صورت

1- end-diastolic ventricular filling pressure

■ نقایص دیواره بین دهلیزی

در واقع سوراخ بیضی در حدود یک چهارم از بزرگسالان باز است (Miller, ۲۰۱۵). اکثر افراد تا دهه سوم یا چهارم زندگی فاقد علامت‌اند. نقایص نوع ثانویه^۲ مسئول ۷۰ درصد از موارد هستند. ارتباط اختلالات میکزوماتو دریچه میترال و پرولاپس میترال شایع است. اکثر محققان توصیه می‌کنند که در صورت تشخیص این نقایص در بزرگسالان، ترمیم صورت پذیرد. جز در موارد بروز هیپرتانسیون ریوی، بارداری به خوبی تحمل می‌گردد که آن هم به ندرت روی می‌دهد (Geva, ۲۰۱۴). در صورت بروز نارسایی احتقانی قلب یا آریتمی، درمان اندیکاسیون دارد. Aliaga و همکاران وی (۲۰۰۳) در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که خطر اندوکاردیت در نقایص دیواره بین دهلیزی ناچیز است.

وجود پتانسیل برای شانت خون از سمت راست به سمت چپ، امکان بروز آمبولی پارادوکسیکال را فراهم می‌سازد (آمبولی پارادوکسیکال به معنای ورود ترومبوز وریدی به گردش خون سیستمیک شریانی از طریق نقص موجود در جدار بین دهلیزی است). این پدیده ممکن است باعث سکته مغزی آمبولیک شود (Erkut, ۲۰۰۶; Miller, ۲۰۱۵). در زنان فاقد علامت، پروفیلاکسی بر علیه ترومبوآمبولی مشکل‌آفرین است و توصیه‌های متفاوت در این زمینه توسط Kizer و Devereux (۲۰۰۵) جمع‌آوری شده است. همچنین در زنان باردار مبتلا نقص دیواره بین دهلیزی که تحریکی ندارند یا فاکتور خطر دیگری برای ترومبوآمبولی دارند، استفاده از جوراب‌های فشاری و هپارین پروفیلاکستیک توصیه شده است (Head, ۲۰۰۵).

■ نقایص دیواره بین بطنی

در ۹۰ درصد موارد، این نقایص به طور خودبه‌خود در دوران کودکی بسته می‌شوند. اکثر نقایص، پاراممبرانوس^۳ هستند. میزان ثانت چپ و راست و اختلالات فیزیولوژیک حاصله به اندازه نقص موجود بستگی دارند. به طور کلی، اگر اندازه سوراخ کوچکتر از $1/25 \text{ cm}^2$ باشد، هیپرتانسیون ریوی و نارسایی قلب روی نمی‌دهند. در مواردی که اندازه مؤثر نقص بزرگ‌تر از منفذ دریچه آئورت باشد، علایم به سرعت بروز می‌نمایند؛ به همین خاطر، اکثر کودکان پیش از بروز هیپرتانسیون ریوی تحت جراحی ترمیمی قرار می‌گیرند. افراد بزرگسالی که دارای نقایص بزرگ

است و ممکن است با تترالوژی فالو یا سندرم نونان^۱ همراه باشد. در زنان مبتلا به تنگی شدید دریچه ریوی، افزایش بار همودینامیک در دوران بارداری می‌تواند شرایط را برای نارسایی قلب راست و آریتمی‌های دهلیزی مساعد کند اصلاح جراحی به طور ایده‌آل پیش از بارداری انجام می‌شود، لیکن در صورتی که علایم پیشرفت نماید آنژیوپلاستی با بالون ممکن است پیش از زایمان ضرورت یابد (Galal, ۲۰۱۵; Siu, ۲۰۰۱a).

در مطالعه‌ای بر روی ۸۱ مورد بارداری در ۵۱ زن هلندی مبتلا به تنگی دریچه‌ی ریوی، عوارض قلبی ناشایع بودند (Drenthen, ۲۰۰۶). طبقه‌بندی NYHA در دو نفر، شدت یافت و نه نفر نیز دچار تپش قلب یا آریتمی شدند. هیچ موردی از تغییر در عملکرد دریچه ریوی یا سایر عوارض ناگوار قلبی گزارش نشد. با این حال، میزان شیوع عوارض غیرقلبی افزایش یافت؛ (وضع حمل پره‌ترم ۱۷ درصد، فشارخون بالا ۱۵ درصد و ترومبوآمبولی ۴ درصد بود).

بیماری قلبی مادرزادی

نرخ بروز بیماری‌های مادرزادی قلب در ایالات متحده، حدود ۱۱ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده است. (Egbe, ۲۰۱۴). با وجود جراحی‌های نوین، ۹۰ درصد از افرادی که با بیماری مادرزادی قلب متولد می‌شوند، تا سنین باروری زنده می‌مانند و این شایع‌ترین نوع بیماری قلبی است که در طول بارداری با آن مواجه می‌شویم (Brickner, ۲۰۱۴; Lindley, ۲۰۱۵). به خصوص، بررسی پایگاه داده نمونه‌های بستری سرتاسر کشور در ایالات متحده افزایش خطی در شیوع بیماری قلبی مادرزادی بین سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۱۰ (از $6/4$ تا 9 در هر ۱۰۰۰۰ زنی که برای زایمان بستری شدند) نشان داد (Thompson, ۲۰۱۵).

در مورد پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به بیماری مادرزادی قلب و افراد غیر مبتلا، احتمال عوارض قلبی عروقی $10/5$ تا $35/5$ برابر، و احتمال عوارض مامایی $1/2$ تا $2/1$ برابر بود (Thompson, ۲۰۱۵). علاوه بر این، میزان مرگ و میر مادری در زنان مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی بیشتر از افراد غیر مبتلا بود ($17/8$ در مقابل $0/7$ در هر ۱۰۰۰۰ زایمان) Opatowsky و همکاران (۲۰۱۲) احتمالات مشابهی را گزارش کردند.

1- Noonan syndrome

2- secundum type defects

3- paramembranous

عدم ترمیم مجرای شریانی باز، برخی زنان جوان تر حین بارداری دچار هیپرتانسیون ریوی، نارسایی قلب یا سیانوز می‌شوند؛ این مسأله به خاطر افت فشارخون سیستمیک و معکوس شدن جریان خون از شریان ریوی به درون آئورت است (Vashisht, ۲۰۱۵). افت ناگهانی فشار خون در حین وضع حمل (مثلاً به دنبال خونریزی یا آنالژزی هدایتی) می‌تواند باعث کلاپس مرگبار شود. از این رو باید تا حد امکان از ایجاد هیپوتانسیون پیشگیری شود و در صورت بروز نیز فرد تحت درمان شدید قرار گیرد. در نقایص ترمیم نشده، پروفیلاکسی بر علیه اندوکاردیت باکتریایی ممکن است در حین وضع حمل اندیکاسیون یابد. نرخ بروز موارد ارثی بیماری، قریب به ۴ درصد است (جدول ۴-۴۹).

■ بیماری‌های سیانوتیک قلب

سیانوز زمانی بروز می‌کند که ضایعات مادرزادی قلب با شانت راست به چپ خون بستر مویرگی ریه را پشت سر بگذارند. شایع‌ترین و کلاسیک‌ترین ضایعه‌ای که در دوران بارداری دیده می‌شود، تترالوژی فالو است (Lindley, ۲۰۱۵). این ضایعه کلاسیک با نقص بزرگ جدار بین بطنی، تنگی دریچه ریوی، هیپرتروفی بطن راست، و سوار شدن آئورت بر هر دو بطن مشخص می‌شود که در این حالت، آئورت هم از بطن راست خون می‌گیرد و هم از بطن چپ. میزان شانت متغیر است و با مقاومت عروق سیستمیک رابطه معکوس دارد. از این رو در دوران بارداری که مقاومت عروق محیطی کاهش می‌یابد، میزان شانت افزایش می‌یابد و سیانوز تشدید می‌گردد.

زنان مبتلا به بیماری‌های سیانوتیک قلب عموماً در دوران بارداری با مشکل مواجه می‌شوند. به عنوان مثال، در موارد ترمیم نشده تترالوژی فالو، نرخ مرگ‌ومیر مادری حدود ۱۰ درصد است. به علاوه، بیماری‌هایی که با عارضه هیپوکسمی شدید مادر همراه باشند، احتمالاً به سقط، وضع حمل پره‌ترم، یا مرگ جنین منجر خواهند شد. بین هیپوکسمی مزمن، پلی‌سیمی و پیامد بارداری ارتباط وجود دارد. زمانی که هیپوکسمی به قدری شدید باشد که باعث شود هماتوکریت به بالای ۶۵ درصد برسد، نرخ از دست رفتن محصول بارداری تقریباً به ۱۰۰ درصد می‌رسد.

برخی از ضایعات پیچیده‌تر را نمی‌توان با موفقیت درمان کرد. لیکن با اصلا جراحی قابل ضایعات سیانوتیک پیش از

ترمیم نشده هستند، دچار نارسایی قلب چپ و هیپوتانسیون ریوی می‌شوند؛ نرخ بروز اندوکاردیت باکتریال نیز در این افراد بالاتر است (Brickner, ۲۰۰۰, ۲۰۱۴).

در شانت‌های خفیف تا متوسط چپ به راست، بارداری به خوبی تحمل می‌شود. با این حال زمانی که فشار شریان ریوی با فشار سیستمیک برابر شود، جریان خون معکوس یا دوطرفه خواهد شد (سندرم آیزن‌منگر^۱). در این صورت، نرخ مرگ‌ومیر مادری به طور قابل توجهی افزایش خواهد یافت. در این موارد، بارداری در کل توصیه نمی‌شود. در نقایص ترمیم نشده، اندوکاردیت باکتریال شایع است و از این رو پروفیلاکسی ضد میکروبی اغلب ضرورت دارد. حدود ۱۰ تا ۱۶ درصد از کودکانی که از این زنان متولد می‌شوند نیز دچار نقایص دیواره بین بطنی هستند (جدول ۴-۴۹).

■ نقایص دیواره دهلیزی-بطنی

این نقایص مسئول حدود ۳ درصد از تمام مالفورماسیون‌های مادرزادی قلب هستند و از نقایص ایزوله دیواره‌های بین دهلیزی یا بین بطنی متمایز هستند. در نقایص دیواره دهلیزی-بطنی، پیوندگاه AV مشترک و تخم‌مرغی شکل است. این نقص با آنوپلوئیدی، سندرم آیزن‌منگر و سایر مالفورماسیون‌ها همراه هستند (Altin, ۲۰۱۵). با این وجود هم‌چنان برخی از این زنان باردار می‌شوند. در این نوع نقایص، نرخ بروز عوارض در بارداری در قیاس با نقایص جداری ساده بیشتر است. در بررسی، پیامد ۴۸ مورد حاملگی در ۲۹ زن مبتلا به نقایص دیواره دهلیزی-بطنی، عوارض روی داده عبارت بودند از: وخیم‌تر شدن پایدار کلاس NYHA (۲۳ درصد)، آریتمی قابل توجه (۱۹ درصد) و نارسایی قلبی (۲ درصد) (Drenthen, ۲۰۰۵b). ۱۵ درصد از کودکان نیز دچار بیماری‌های مادرزادی قلب بودند.

■ مجرای شریانی باز (پایدار)

این مجرا بخش پروگزیمال شریان ریوی چپ را درست دیستال به شریان ساب‌کلاوین چپ به آئورت نزولی متصل می‌کند. بسته شدن عملکردی مجرا در اثر انقباض عروقی مدت کوتاهی پس از تولد ترم رخ می‌دهد. عواقب فیزیولوژیک پایدار ماندن این ضایعه به اندازه آن بستگی دارد. اکثر ضایعات قابل توجه در دوران کودکی ترمیم می‌شوند، اما در صورت عدم ترمیم، نرخ مرگ و میر پس از دهه پنجم زندگی بالاست (Brickner, ۲۰۱۴). در صورت

طبقه‌بندی عملکردی، و کاهش ثبت شده عملکرد سیستمی در چهار زن دیده شد. نهایتاً، دو زن در طول زایمان نیاز به احیا پیدا کردند، و یک نفر دچار تاکی‌کاردی فوق بطنی شد. موارد موفقیت‌آمیز (هرچند مخاطره‌آمیز) بارداری در زنان با سابقه قلبی ترمیم‌تهی شریانی و بطن راست دارای دو خروجی نیز گزارش شده‌اند (Drenthen, ۲۰۰۸; Hoendermis, ۲۰۰۸).

بطن دارای عملکرد منفرد

Feinstein و همکارانش (۲۰۱۲) به تازگی پیشرفت قابل توجه درمان بیماران مبتلا به سندرم بطن چپ هیپوپلاستیک را بررسی کردند. در حال حاضر انتظار می‌رود ۷۰ درصد این زنان تا بزرگسالی زنده بمانند و بسیاری باردار شوند. کسانی که تحت جراحی ترمیم Fontan قرار گرفته‌اند در معرض خطر بالای ابتلا به عوارض هستند. افرادی که تحت ترمیم Fontan قرار گرفتند در خطر بالای ایجاد عوارض قرار دارند. به صورت خلاصه، در این عمل از طریق یک آناستاموز جراحی، خون را از ورید اجوف به صورت مستقیم به شریان ریوی می‌رسانیم بدون این که از بطن راست عبور کند. خون به صورت غیر فعالی به عروق ریوی می‌رسد. بنابراین، بیمارانی که تحت درمان Fontan قرار می‌گیرند، وابستگی بسیاری به پیش بار دارند (Lindley, ۲۰۱۵).

در مورد پیامدها، در بررسی ۱۴ زنی که بعد از ترمیم Fontan باردار شدند، شش نفر دچار سقط خودبه‌خودی در تمام بارداری‌ها شدند، و در هشت نفر دیگر، ۱۴ بارداری منجر به فرزند زنده مشاهده شد (Cauldwell, ۲۰۱۶). عوارض قلبی عبارتند از آریتمی‌ها و ترومبومبولی. ده نوزاد به صورت زودرس به دنیا آمدند و هشت نوزاد برای سن بارداریشان کوچک بودند. عوارض مشابهی در بطن راست سیستمیک مادری وجود دارد، که در آن بطن راست بجای بطن چپ، خون را به جریان خون سیستمیک پمپاژ می‌کند (Khan, ۲۰۱۵).

■ سندرم آیزن‌منگر

سندرم آیزن‌منگر، هیپرتانسیون ریوی ثانویه‌ای است که می‌تواند در تمام ضایعات قلبی ایجاد گردد. این سندرم زمانی بروز می‌کند که مقاومت عروق ریه از مقاومت سیستمیک بیشتر شود و سبب ایجاد شانت راست به چپ هم‌زمان شود. شایع‌ترین اختلالات

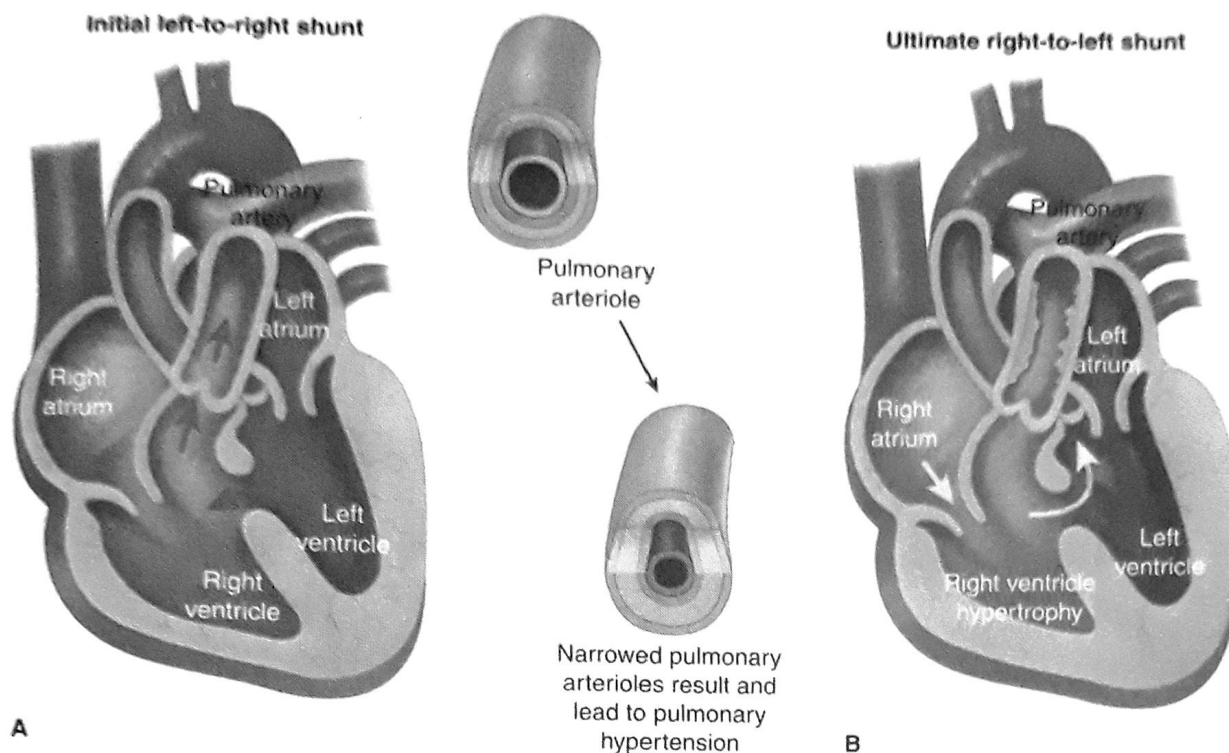
بارداری، پیامدهای مادر و جنین بهتر خواهند شد. Balci (۲۰۱۱) و Kamiya (۲۰۱۲) و همکارانشان به طور کلی ۱۹۷ بارداری را در ۹۹ زن با سابقه اصلاح جراحی تترالوژی فالوت توصیف کردند. بارداری به طور معمول به خوبی تحمل می‌شد و هیچ موردی از مرگ مادری مشاهده نشد. همچنین حدود ۹ درصد بارداری‌ها دچار عوارض نامطلوب قلبی از جمله شروع آریتمی جدید یا بدتر شدن آریتمی‌ها و نارسایی قلبی شدند (Balci, ۲۰۱۱; Kamiya, ۲۰۱۲). Oosterhof و همکارانش (۲۰۰۶) گزارش کردند در زنانی که تحت جراحی تعویض دریچه ریوی قرار گرفته بودند، بارداری سبب آثار نامطلوب بر عملکرد پیوند نمی‌شد. زنان مبتلا به تترالوژی فالوت باید قبل یا بعد از لقاح در مورد سندرم حذف ۲۲q۱۱ تحت ارزیابی و مشاوره ژنتیک قرار گیرند (Lindley, ۲۰۱۵).

بعضی از زنان مبتلا به آنومالی اِشتین^۱ که در آن دریچه تریکوسپید شکل و موقعیت نامناسبی دارند، ممکن است به سن باروری برسند. نارسایی بطن راست ناشی از اضافه بار حجمی و سیانوز در طول بارداری شایع هستند. در نبود سیانوز، نارسایی قلبی، یا آریتمی قابل توجه، زنان مبتلا بارداری را به خوبی تحمل می‌کنند (Brickner, ۲۰۱۴).

■ بارداری پس از ترمیم جراحی

جابه‌جایی عروق بزرگ

حاملگی به دنبال جراحی ترمیمی جابه‌جایی عروق بزرگ نیز با خطرانی همراه است. Canobbio و همکاران (۲۰۰۶) و Drenthen و همکاران (۲۰۰۵a)، پیامد ۱۱۹ مورد بارداری را در ۶۸ زن مورد بررسی قرار دادند؛ (از این میان، ۹۰ درصد تحت عمل Mustard و ۱۰ درصد تحت عمل Senning قرار گرفته بودند). طی بارداری یک چهارم موارد دچار آریتمی شدند. نارسایی قلب در ۱۲ درصد از افراد بروز نمود. از میان افرادی که دچار نارسایی قلب شدند، یک نفر به عمل پیوند قلب نیازمند گردید. یک نفر، یک ماه پس از وضع حمل به طور ناگهانی جان خود را از دست داد؛ یک نفر دیگر نیز چهار سال بعد فوت نمود. یک سوم از نوزادان به صورت پره‌ترم به دنیا آمدند، اما هیچ شیرخواری دچار بیماری قلبی نبود. در گزارش دیگری از ۶۰ بارداری در ۲۴ زنی که تحت ترمیم جا به جایی قرار گرفته بودند، در حدود یک چهارم دچار سقط جنین شده، و یک چهارم دچار زایمان زودرس شدند (Trigas, ۲۰۱۴). در هفت زن بدتر شدن



تصویر ۴-۴۹ سندرم آیزن منگر ناشی از نقص سپتوم بین بطنی (VSD). A. شانت قابل توجه چپ به راست از درون VSD سبب تغییرات مورفولوژیک در شریان‌ها و شریانچه‌های کوچک‌تر ریوی می‌شود. به ویژه هیپرتروفی داخلی، پرولیفراسیون سلولی اینتیمای و فیروز سبب باریک شدن یا بسته شدن دهانه عروق می‌شوند. این تغییرات عروقی سبب ایجاد هیپرتانسیون ریوی و در نتیجه آن معکوس شدن شانت درون قلبی می‌شود. B. با پایدار ماندن فشارخون بالای ریوی آترواسکلروز شدید و کلسیفیکاسیون اغلب در شریان‌های بزرگ ریوی رخ می‌دهند. با وجود اینکه VSD اینجا مشاهده می‌شود، لیکن ممکن است سندرم آیزن منگر در ارتباط با یک نقص سپتوم بین دهلیزی یا PDA رخ دهد.

زن باردار، تا ۱۷ روز پس از وضع حمل هیچ موردی از مرگ مادران گزارش نشد و پنج مورد مرگ پری‌ناتال مشاهده شد (Wang, ۲۰۱۱). با توجه به این پیامدهای ضعیف برای مادر و جنین، سندرم آیزن منگر به عنوان کترانندیکاسیون مطلق بارداری در نظر گرفته می‌شود (Brickner, ۲۰۱۴؛ Lindley, ۲۰۱۵؛ Meng, ۲۰۱۷؛ Warnes, ۲۰۱۵). کنترل کسانی که باردار می‌شوند اخیراً توسط Broberg (۲۰۱۶) توضیح داده شده است و در بخش بعدی شرح داده خواهد شد.

هیپرتانسیون ریوی

به طور طبیعی، فشار متوسط شریان ریوی در حالت استراحت ۱۲ تا ۱۶ میلی‌متر جیوه است. Clark و همکاران وی (۱۹۸۹) در مطالعات خود به این نتیجه رسیدند که در اواخر بارداری، مقاومت

زمینه‌ساز عبارتند از نقایص دیواره‌های بین دهلیزی یا بین بطنی و مجرای شریانی باز پایدار (تصویر ۴-۴۹). بیماران سال‌ها بدون علامت‌اند، اما نهایتاً هیپرتانسیون ریوی به قدری شدید می‌شود که باعث شانت راست به چپ می‌گردد (Greutmann, ۲۰۱۵).

زنان مبتلا به سندرم آیزن منگر افت فشارخون را خوب تحمل نمی‌کنند و عامل مرگ به طور معمول نارسایی بطن راست همراه با شوک کاردیوژنیک است. درمان در پی خواهد آمد. در بررسی ۴۴ مورد در سال ۱۹۷۸ میزان مرگومیر مادر و پری‌ناتال حدود ۵۰ درصد است (Gleicher, ۱۹۷۹). در بررسی جدیدتری بر روی ۷۳ بارداری، Weiss و همکارانش (۱۹۹۸) میزان مرگومیر مادران را ۳۶ درصد تعیین کردند. سه مورد از ۲۶ مرگ پیش از زایمان رخ دادند و مابقی حین زایمان یا ظرف یک ماه پس از وضع حمل فوت کردند. در جدیدترین مطالعه بر روی ۱۳

جدول ۷-۴۹. طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی برخی علل هیپرتانسیون ریوی

۱. فشارخون شریان ریوی

ایدیوپاتیک

ارثی

ناشی از دارو یا سم

در ارتباط با بیماری بافت همبند، عفونت HIV، فشارخون پورت، بیماری‌های مادرزادی قلب، شیتوزومیاز

I بیماری انسداد ورید ریوی و / یا همانژیوماتوز مویرگ ریوی

ایدیوپاتیک

ارثی

ناشی از دارو یا سم

در ارتباط با بیماری بافت همبند، عفونت HIV

II فشارخون پایدار ریوی نوزاد

۲. فشارخون ریوی ناشی از بیماری سمت چپ قلب

اختلال عملکرد سیستولی بطن چپ

اختلال عملکرد دیاستولی بطن چپ

بیماری دریچه‌ای

انسداد مجرای ورودی / خروجی مادرزادی / اکتسابی قلب چپ و کاردیومیوپاتی مادرزادی

تنگی ورید ریوی اکتسابی / مادرزادی

۳. فشارخون ریوی ناشی از بیماری ریوی و / یا هیپوکسی

بیماری ریوی انسدادی مزمن

بیماری بینابینی ریه

سایر بیماری‌های ریوی با طرح ترکیبی انسدادی و محدود کننده

تنفس نامنظم هنگام خواب

اختلال تهویه کم آلوئولی

مواجهه مزمن با ارتفاع بالا از سطح دریا

بیماری‌های تکاملی ریه

۴. فشارخون مزمن ترومبوآمبولیک ریوی / سایر انسدادهای شریان ریوی

فشارخون مزمن ترومبوآمبولیک ریوی

سایر انسدادهای شریان ریوی مانند تومورها، آرتريت، تنگی ریوی، انگل‌ها

۵. فشارخون ریوی با مکانیسم چند فاکتوری و / یا نامشخص

اختلالات هماتولوژیک: همولیز مزمن، اختلالات میلوپرولیفراتیو، اسپلنکتومی

اختلالات سیستمیک: سارکوئیدوز، هیستوسیتوز ریوی، نوروفیبروماتوز

اختلالات متابولیک: بیماری ذخیره گلیکوژن، بیماری گوشه، اختلالات تیروئید

سایر: مدیاستینیت فیبروزان، نارسایی کلیه مزمن

اکوکاردیوگرافی و کاتتریزاسیون قلبی قرار گرفته بودند، در یک سوم موارد میزان فشارخون شریان ریوی در اکوکاردیوگرافی به طور قابل توجهی بیش از حد تخمین زده شده بود (Penning, ۲۰۰۱; Wylie, ۲۰۰۷).

■ پیش‌آگهی

صرف نظر از علت، مسیر معمول نهایی فشارخون ریوی نارسایی قلب راست و مرگ است. میانگین طول مدت بقا بعد از تشخیص کمتر از ۴ سال است (Krexi, ۲۰۱۵). طول عمر فرد به علت و شدت هیپرتانسیون ریوی در زمان تشخیص بستگی دارد. همانگونه که بحث خواهد شد، بعضی اختلالات به درمان‌های طبی پاسخ می‌دهند، که ممکن است کیفیت زندگی را بهبود بخشند. مشاوره قبل از بارداری و پیش‌گیری از بارداری ضروری هستند (Gei, ۲۰۱۴).

■ بارداری

مرگ‌ومیر مادران، خصوصاً در هیپرتانسیون ریوی ایدیوپاتیک قابل توجه است. در گذشته، بین شدت و علل مختلف هیپرتانسیون ریوی تمایز چندانی قائل نمی‌شدند. بنابراین با وجود اینکه شدیدترین موارد عموماً اشکال ایدیوپاتیک دارای بدترین پیش‌آگهی بودند، به اشتباه این‌گونه فرض می‌شد که تمام انواع هیپرتانسیون ریوی، به یک میزان خطرناک هستند. با گسترش استفاده از اکوکاردیوگرافی، ضایعاتی شناخته شدند که پیش‌آگهی بهتر و شدت کمتری داشتند. Bedard و همکاران وی (۲۰۰۹) در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که آمار مرگ‌ومیر در دههٔ منتهی به سال ۲۰۰۷، در مقایسه با دههٔ منتهی به سال ۱۹۹۶ بهبود قابل توجهی یافته است (به ترتیب ۲۵ و ۳۸ درصد). نکته مهم این‌جاست که حدود ۸۰ درصد از موارد مرگ‌ومیر، در ماه نخست پس از زایمان روی می‌دهند. اخیراً، Meng و همکارانش میزان مرگ و میر را در گروه ۱، ۲۳ درصد و در سایر گروه‌ها ۵ درصد گزارش نمودند. مرگ و میر با شدت فشارخون ریوی در ارتباط بود.

در اشکال شدید بیماری خصوصاً در صورت تغییر شریان‌های ریوی (اکثراً در گروه ۱) بارداری ممنوع است. در اشکال خفیف‌تر بیماری (عموماً در گروه ۲) که شایع‌ترین موارد هستند، پیش‌آگهی بهتر است (Meng, ۲۰۱۷). با گسترش کاربرد اکوکاردیوگرافی و کاتتریزاسیون شریان ریوی در زنان جوان مبتلا

عروق ریه حدود 80 dyn/sec/cm^5 است؛ این میزان در مقایسه با زنان غیرباردار ($120 \text{ dyne/sec/cm}^5$)، ۳۴ درصد کمتر است. هیپرتانسیون ریوی، یافته‌ای همودینامیک است و یک تشخیص نیست. در افراد غیرباردار، زمانی که فشار متوسط شریان ریوی بالاتر از 25 mmHg باشد، گفته می‌شود که فرد دچار هیپرتانسیون ریوی است.

طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت (جدول ۷-۴۹). شامل پنج گروه اختلال است که منجر به افزایش فشارخون ریوی می‌شود (Galie, ۲۰۱۶). بین هیپرتانسیون ریوی گروه ۱ و سایر حالات، تفاوت‌های مهمی از حیث درمان و پیش‌آگهی وجود دارد. گروه ۱ دال بر بیماری خاصی است که آرتریول‌های ریه را درگیر نموده است. گروه ۱ شامل هیپرتانسیون ریوی ایدیوپاتیک یا "اولیه" و سایر علل ثانویه به یک علت شناخته شده (مانند بیماری‌های بافت همبند) است. حدود یک سوم از زنان مبتلا به اسکلوئیدومی و ۱۰ درصد از زنان مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک دچار هیپرتانسیون ریوی هستند (Rich, ۲۰۰۵). سایر علل در زنان جوان عبارتند از HIV، تیروتوکسیکوز و بیماری سلول‌های داسی شکل (Newman, ۲۰۱۵; Sheffield, ۲۰۰۴). اختلالات گروه ۲ در دوران بارداری شایع‌ترند. این بیماری‌ها ناشی از هیپرتانسیون وریدهای ریه به علت اختلالات دریچه‌ای و بیماری‌های بطن یا دهلیز چپ هستند. یک نمونه تیپیک، تنگی دریچه میترال است که پیش‌تر در مورد آن بحث شد. در مقابل اختلالات گروه ۳ تا ۵ به ندرت در زنان جوانی که از سایر نظرها سلامت هستند، مشاهده می‌شود.

■ تشخیص

علائم ممکن است مبهم باشند. شایع‌ترین علامت، تنگی نفس فعالیتی است. در بیماری‌های گروه ۲، اورتوپنه و تنگی نفس شبانه نیز به طور معمول وجود دارند. آنژین و سنکوپ زمانی روی می‌دهند که برون‌ده بطن راست ثابت باشد؛ این علائم دال بر حالت پیشرفته بیماری هستند. رادیوگرافی قفسه سینه، عموماً نشانگر بزرگ شدن شریان‌های ناف ریه و محو شدن نشانه‌های محیطی است. گاه با رادیوگرافی قفسه سینه می‌توان علل پارانشیمی هیپرتانسیون را تشخیص داد. با وجودی که کاتتریزاسیون قلب همچنان معیار استاندارد اندازه‌گیری فشار شریان ریوی است، لیکن اغلب از اکوکاردیوگرافی جهت تخمین آن استفاده می‌شود. در ۲ مطالعه بر روی ۵۱ زن باردار که تحت

می‌یابند که هر دو مورد با بیشترین موارد مرگ مادر در ارتباط هستند. جهت ممانعت از افت فشارخون باید توجه ویژه‌ای به القای بی‌دردی اپیدورال و پیش‌گیری از از دست رفتن خون و درمان آن در حین وضع حمل داشت (Meng, ۲۰۱۷).

کاردیومیوپاتی‌ها

جامعه قلب آمریکا کاردیومیوپاتی را به عنوان گروهی ناهمگون از بیماری‌های میوکارد تعریف کرده است که با اختلال عملکرد مکانیکی و/یا الکتریکی قلب مرتبط هستند. زنان مبتلا به طور معمول (اما نه همیشه) دچار اتساع یا هیپرتروفی نامتناسب بطنی هستند. کاردیومیوپاتی‌ها ناشی از علل مختلفی هستند که در موارد بسیاری ژنتیکی هستند (Maron, ۲۰۰۶). می‌توان کاردیومیوپاتی‌ها را به دو گروه عمده تقسیم کرد: (۱) اولیه (کاردیومیوپاتی تنها یا به طور غالب به عضله قلب محدود است) مثال‌های آن عبارتند از کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، کاردیومیوپاتی‌های اتساعی، و کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان. (۲) ثانویه (کاردیومیوپاتی‌های ناشی از اختلالات ژنرالیزه سیستمیک که میوکارد را نیز به طور پاتولوژیک درگیر ساخته‌اند) مثال‌های آن عبارتند از دیابت، لوپوس، فشارخون مزمن و اختلالات تیروئید.

■ کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک

مطالعات اپیدمیولوژیک مطرح‌کننده شایع بودن این اختلال است که قریب به یک مورد از هر ۵۰۰ بزرگسال را درگیر می‌کند (Herrey, ۲۰۱۴؛ Marton, ۲۰۰۴). این موقعیت در ۶۰ درصد بیماران (که مشخصه آن هیپرتروفی قلب، درهم‌ریختگی میوسیت‌ها، و فیروز بین بافتی است) در اثر جهش‌هایی در هر یک از بیش از دو جین ژنی رخ می‌دهد که پروتئین‌های سارکومر قلبی را رمزگذاری می‌کنند. وراثت آن اتوزوم غالب است و غربالگری ژنتیکی آن امری پیچیده است (Elliott, ۲۰۱۴). سایر علل ژنتیکی و غیر ژنتیکی مسئول ۵ تا ۱۰ درصد موارد هستند و برای حدود ۲۵ درصد موارد نیز علتی شناخته نشده است. اختلال عضله میوکارد با هیپرتروفی میوکارد بطن چپ مشخص می‌شود که گرادیان فشاری روی خروجی بطن چپ ایجاد می‌کند. تشخیص با شناسایی اکوکاردیوگرافی بطن چپ هیپرتروفیک و غیرمتسع و در غیاب سایر موقعیت‌های قلبی - عروقی مطرح می‌شود.

به بیماری‌های قلبی، مواردی شناسایی شده‌اند که فرد علی‌رغم ابتلا به اشکال خفیف تا متوسط هیپرتانسیون ریوی، بارداری، وضع حمل و زایمان را به خوبی تحمل نموده است. Sheffield و Cunningham (۲۰۰۴) موردی را توصیف کرده‌اند که هیپرتانسیون ریوی به دنبال تیروتوکسیکوز بروز می‌نماید، اما با درمان تیروتوکسیکوز، هیپرتانسیون ریوی نیز برطرف می‌شود. Boggess و همکاران وی (۱۹۹۵) با بررسی ۹ زن باردار مبتلا به بیماری‌های بینایی و محدودکننده ریه با درجات متغیر هیپرتانسیون ریوی دریافتند که تمام آنها بارداری را به خوبی تحمل نموده بودند.

■ درمان

درمان زنان باردار علامت‌دار شامل محدود ساختن فعالیت و اجتناب از قرار گرفتن در وضعیت خوابیده به پشت در اواخر بارداری است. درمان‌های استاندارد برای برطرف شدن علایم عبارتند از: داروهای دیورتیک، اکسیژن مکمل و داروهای گشادکننده عروق. برخی کاربرد درمان ضد انعقادی را توصیه کردند (Hsu, ۲۰۱۱). به علاوه، گزارشاتی وجود دارند که از کاربرد موفقیت‌آمیز گشادکننده‌های داخل وریدی شریان‌های ریوی در بارداری‌های تک قلو و دو قلو حکایت دارند (Badalian, ۲۰۰۰؛ Garabedian, ۲۰۱۰؛ Goya, ۲۰۱۴). آنالوگ‌های پروستاگلندین که می‌توان به صورت تزریقی مصرف کرد عبارتند از اپوپروستنول و ترپروستینیل، در حالی که ایلوپروست استنشاقی مصرف می‌شود. از هر یک از این داروها می‌توان در بارداری استفاده کرد. نیتریک اکسید استنشاقی نیز یک گزینه دیگر در موارد حاد عدم جبران قلبی - ریوی حین بارداری یا طی دوران نفاس محسوب می‌شود (Lane, ۲۰۱۱). همانگونه که توسط Cleary و Obican (۲۰۱۴) شرح داده شده است، مهارکننده فسفودی‌استراز - ۵ (مانند سیلدنافیل) منجر به گشادی بسترهای عروقی ریوی و سیستمیک شده و اثر اینوتروپیک بر روی بطن راست هیپرتروفی شده دارد. این موضوع همچنین در طول بارداری به عنوان یک مزیت استفاده شده است (Goland, ۲۰۱۰؛ Hsu, ۲۰۱۱؛ Meng, ۲۰۱۷). بوستان (که نوعی آنتاگونیست گیرنده اندوتلین است)، در موش ترانوژن بوده و در بارداری ممنوعیت دارد (Obican, ۲۰۱۴).

این زنان حین وضع حمل و زایمان در معرض بیشترین خطر قرار دارند چون بازگشت وریدی و پر شدن بطن راست کاهش

اکتسابی)، اما سبب‌شناسی در قریب به نیمی از موارد ناشناخته باقی می‌ماند (Stergiopoulos, ۲۰۱۱). برخی موارد ناشی از عفونت‌های ویروسی هستند از جمله میوکاردیت و ویروس نقص ایمنی انسانی (Barbaro, ۱۹۹۸; Felker, ۲۰۰۰). سایر علل که به طور بالقوه برگشت‌پذیر هستند عبارتند از الکلیسم، اعتیاد به کوکائین، و بیماری تیروئید. Watkins و همکارانش (۲۰۱۱) جهش‌های پیچیده متعدد مرتبط با اشکال توارثی کاردیومیوپاتی توارثی را بررسی کردند.

■ کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان

این اختلال بسیار مشابه سایر اشکال کاردیومیوپاتی اتساعی غیر ایسکمیک است. به جز اینکه ارتباط منحصر به فردی با بارداری دارد (Pyatt, ۲۰۱۱). در واقع کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان، استعداد ژنتیکی مشترکی با کاردیومیوپاتی اتساعی ایدیوپاتیک تک گیز و فامیلی دارد (Ware, ۲۰۱۶). در حال حاضر این تشخیص بعد از رد کردن بقیه موارد و به دنبال ارزیابی هم‌زمان از نظر نارسایی قلبی حول‌وحوش زایمان گذاشته می‌شود.

با وجود آن‌که واژه کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان به صورت گسترده مورد استفاده قرار گرفته است، دست‌کم تاکنون شواهد ناچیزی جهت حمایت از یک کاردیومیوپاتی منحصر به فرد القا شده توسط بارداری موجود است. Pearson (۲۰۰۰) یافته‌های کارگروه انستیتوی ملی قلب، ریه و خون و سازمان بیماری‌های نادر را در خصوص تبیین معیارهای تشخیصی ذیل گزارش کرده است:

۱. ایجاد نارسایی قلبی در ماه پایانی بارداری یا ظرف پنج ماه پس از وضع حمل.

۲. فقدان یک علت قابل شناسایی برای نارسایی قلبی،

۳. فقدان بیماری قلبی قابل شناسایی پیش از آخرین ماه بارداری،

و

۴. اختلال عملکرد سیستولیک بطن چپ براساس معیارهای

کلاسیک اکوکاردیوگرافیک مانند کاهش کسر تخلیه‌ای یا

کاهش نسبی به موازات اتساع بطن چپ (تصویر ۵-۴۹).

سبب‌شناسی کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان هم‌چنان ناشناخته است و علل مختلفی (از جمله میوکاردیت ویروسی، پاسخ ایمنی غیرطبیعی به بارداری، پاسخ غیرطبیعی به افزایش بار همودینامیک در بارداری، برهم‌کنش‌های هورمونی،

اغلب زنان مبتلا بدون علامت هستند، لیکن ممکن است تنگی نفس، آنژین یا درد غیرتیپیک قفسه سینه، سنکوپ، و آریتمی رخ دهند. آریتمی‌های پیچیده می‌توانند به مرگ ناگهانی منتهی شوند که شایع‌ترین نوع مرگ است. بیماران بدون علامت در صورت وقوع تاکی‌کاردی بطنی به ویژه مستعد مرگ ناگهانی هستند. علایم به طور معمول با فعالیت بدتر می‌شوند.

با وجودی که گزارشات محدودی مطرح‌کننده تحمل مناسب بارداری هستند، لیکن وقوع حوادث نامطلوب قلبی شایع هستند. Thaman و همکارانش (۲۰۰۳) ۲۷۱ بارداری را در ۱۲۷ زن مبتلا بررسی کردند. با وجود آن‌که هیچ موردی از مرگ مادران مشاهده نشد، لیکن بیش از یک چهارم آنها دست‌کم یک علامت نامطلوب قلبی داشتند (شامل تنگی نفس، درد قفسه سینه، یا طپش قلب) (Thaman, ۲۰۰۳). یک بازنگری اصولی در این مورد توسط Schinkel (۲۰۱۴) انجام شد. این مطالعه بر روی ۲۳۷ زن مبتلا به کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک انجام شد که در مجموع ۴۰۸ بارداری داشتند. میزان مرگ و میر مادری ۵/۰ درصد محاسبه شد. بدتر شدن علایم و سایر عوارض در ۲۹ درصد موارد رخ داد، و ۲۶ درصد زایمان زودرس داشتند.

درمان مشابه درمان تنگی آئورت است. فعالیت شدید در حین بارداری ممنوع است. باید از تغییر ناگهانی وضعیت به منظور پیش‌گیری از اتساع واکنشی عروق و کاهش پیش‌بار ممانعت کرد. هم‌چنین به طور کلی از داروهایی که سبب دیورز می‌شوند یا مقاومت عروقی را کاهش می‌دهند، استفاده نمی‌شود. در صورت ایجاد علامت، به ویژه آنژین، داروهای بتا‌آدرنژیک یا بلوک‌کننده‌های کانال‌های کلسیمی تجویز می‌شوند. نحوه وضع حمل براساس اندیکاسیون‌های مامایی تعیین می‌شود. انتخاب روش بیهوشی چالش‌برانگیز است و برخی نویسندگان معتقد هستند بیهوشی عمومی بی‌خطرترین روش است (Pitton, ۲۰۰۷). به ندرت شیرخواران ضایعات توارثی را هنگام تولد نمایش می‌دهند.

■ کاردیومیوپاتی اتساعی

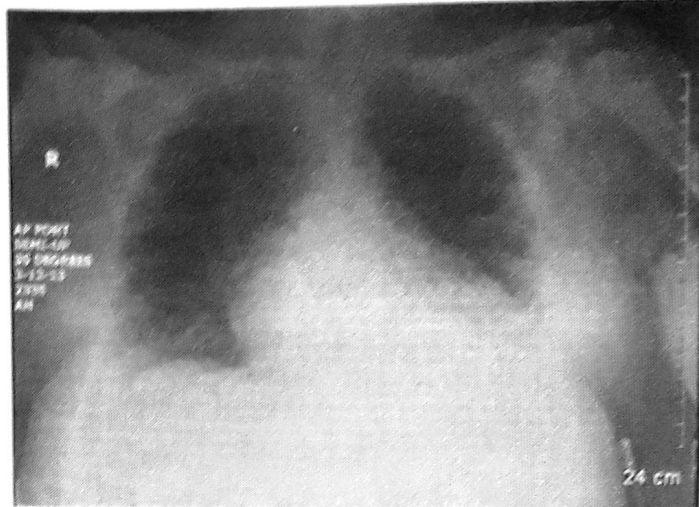
مشخصه این بیماری بزرگ شدن بطن چپ و/یا راست و کاهش عملکرد سیستولیک در غیاب بیماری کرونری، دریچه‌ای، مادرزادی، یا سیستمیک است که عامل اختلال عملکرد میوکارد محسوب می‌شود. با وجود آن‌که علل شناخته شده متعددی برای ایجاد کاردیومیوپاتی اتساعی وجود دارند (هم وراثتی و هم

عروقی تعریف کردند که توسط عوامل ضد آنژیوزنیک ایجاد می‌شوند که در یک میزبان مستعد به دلیل ناکافی بودن عوامل پیش آنژیوزنیک وارد عمل می‌شوند.

عده‌ای از محققان مسیر مشترکی را توصیف می‌کنند که این علت‌های پیشنهادی را به هم مرتبط می‌سازد (Arany, ۲۰۱۶). Hilfiker-Kleiner (۲۰۱۴). به خصوص، استرس اکسیداتیو نامتعادل و سطح بالای پرولاکتین منجر به تولید قطعه پرولاکتین ۱۶-kDa می‌شود که به نظر می‌رسد موجب شروع و انتشار بیماری می‌شود. این قطعه که عمدتاً اندوتلیوم را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به همراه عوامل رگ‌زایی دیگری، موجب تخریب تعادل رگ‌زایی در طول دوره نفاس شده و بدین ترتیب عملکرد قلبی را تخریب می‌کند.

در غیاب یک عامل سبب‌شناختی اثبات شده، تشخیص کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان نیاز به رد وجود سایر اختلالات عملکردی قلب دارد. Bültmann و همکارانش (۲۰۰۵) نمونه‌های بیوپسی اندومیوکاردی ۲۶ زن مبتلا به کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان را مورد مطالعه قرار دادند و گزارش کردند که بیش از نیمی از آنان دارای شواهد بافت‌شناختی «میوکاردیت مرزی» هستند. آنها متوجه مواد ژنوم ویروسی پاروویروس B۱۹، هرپس ویروس انسانی نوع ۶ و ویروس ایشیتین - بار، و سیتومگالوویروس شدند. در بیمارستان پارکلند، علل نارسایی قلبی «ایدیوپاتیک» عبارتند از بیماری فشارخونی قلب، تنگی میترال خاموش از نظر بالینی، چاقی، یا میوکاردیت ویروسی (Cunningham, ۱۹۸۶). در واقع، ۲۰ درصد زنان مبتلا به فشارخون مزمن در بارداری که درمان شده‌اند، هیپرتروفی به سمت مرکز دارند (Ambia, ۲۰۱۷).

Ntusi و همکارانش (۲۰۱۵) ویژگی‌های بالینی را در ۳۰ زن باردار مبتلا به کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان با ۵۳ زن مبتلا به نارسایی قلبی ناشی از افزایش فشارخون مقایسه کردند. در کاردیومیوپاتی، علایم بعد از زایمان در همه زنان شروع شدند، در حالی که در نارسایی قلبی در ۸۵ زنان علایم قبل از زایمان شروع شدند. کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان به‌طور واضحی با بارداری دوقلویی، مصرف سیگار، اختلالات اکوکاردیوگرافی مرتبط بود. در مقابل، اغلب بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ناشی از افزایش فشارخون، سابقه خانوادگی از افزایش فشارخون، هیپرتانسیون و پره‌اکلامپسی در بارداری قبلی، تاکی‌کاردی و هیپرتروفی بطن چپ در اکوکاردیوگرافی داشتند. میزان بروز



تصویر ۴۹-۵ کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان همراه با ادم ریوی خفیف. رادیوگرافی قدامی - خلفی قفسه سینه از زنی با بزرگی غیرطبیعی قلب و کدورت خفیف حول‌وحوش ناف که با کاردیومیوپاتی اتساعی منطبق است.

سوءتغذیه، التهاب؛ و آپوپتوز) برای آن مطرح شده‌اند اما هیچ‌یک ثابت نشده‌اند (Elkayam, ۲۰۱۱). تئوری دیگری مطرح می‌کند که استرس اکسیداتیو در مراحل دیررس بارداری سبب کلیواژ پروتئولیتیک پرولاکتین می‌شود (Hilfiker-Kleiner, ۲۰۱۴). یک قطعه ۱۶ کیلو دالتونی از پرولاکتین ماحصل این واکنش است که مشخص شده دارای خاصیت سمیت قلبی است و می‌تواند متابولیسم و قدرت انقباضی میوسیت‌های قلبی را مختل سازد. براساس این مکانیسم فرضی، درمان با بروموکریپتین چون از ترشح پرولاکتین جلوگیری می‌کند، مطرح شده است در یک مطالعه مقدماتی مصرف بروموکریپتین سبب پیشرفت روند بهبود زن مبتلا شده است و یک کارآزمایی بالینی تصادفی نیز در این باره در حال انجام است (Haghikia, ۲۰۱۵; Sliwa, ۲۰۱۰).

اختلالات فشارخون معمولاً با کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان همراهی دارند، و مکانیسم مطرح دیگری، کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان را با پره‌اکلامپسی در ارتباط می‌داند (Cunningham, ۲۰۱۲; Fong, ۲۰۱۴; Patten, ۲۰۱۲). این محققان نشان دادند که عوامل ضد آنژیوزنیک (که ارتباط آن با پره‌اکلامپسی مشخص است) قادر هستند در موش‌های مستعد، سبب برانگیختن کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان شوند. بنابراین آنها کاردیومیوپاتی حول‌وحوش زایمان را یک بیماری

اختلال عملکرد مداوم بطن چپ، اساساً بالاتر از کسانی است که قبل از بارداری بعدی عملکرد قلبی طبیعی داشتند (Hilfiker-Kleiner, ۲۰۱۷). اما طبیعی شدن عملکرد بطن چپ، بارداری بدون عارضه را تضمین نمی‌کند، چرا که در حدود ۲۰ درصد این زنان در خطر کاهش عملکرد بطن چپ قرار دارند.

■ سایر علل عمده‌ی کاردیومیوپاتی

دیس‌پلازی آریتموژنیک بطن راست یک کاردیومیوپاتی منحصر به فرد است که از نظر بافت‌شناسی با جایگزینی پیش‌رونده‌ی میوکارد بطن راست توسط بافت چربی و فیبروز مشخص می‌شود. شیوع تخمینی آن یک در ۵۰۰۰ است و به ویژه در افراد جوان‌تر یکی از علل مرگ ناگهانی محسوب می‌شود (Agir, ۲۰۱۴; Elliott, ۲۰۰۸). خطرات مازاد بارداری در زنان مبتلا به کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست ناشناخته است. با این حال Krul و همکارانش (۲۰۱۱) براساس یک بررسی سیستماتیک، عدم بارداری را توصیه می‌نمایند.

کاردیومیوپاتی محدودکننده احتمالاً کمترین نوع از نظر شیوع است. مشخصه آن الگوی پرشدگی بطنی است که طی آن سفتی میوکارد افزایش می‌یابد و سبب افزایش فشار بطنی با شیبی تند می‌شود در حالی که حجم بطن تنها اندکی افزایش می‌یابد (Elliott, ۲۰۰۸). به دلیل سیر بالینی شدید این بیماری در افراد غیرباردار و پیش‌آگهی ضعیف کلی آن، بارداری توصیه نمی‌شود (Krul, ۲۰۱۱). کاردیومیوپاتی Tokotsubo نوع نادری از نازک شدن دیواره نوک بطن به صورت حاد و برگشت‌پذیر است (Kraft, ۲۰۱۷).

نارسایی قلبی

بدون در نظر گرفتن موقعیت زمینه‌ای عامل اختلال عملکرد قلب، زنانی که دچار نارسایی قلبی حول و حوش زایمان می‌شوند تقریباً در همه موارد دچار عوارض مامایی می‌شوند که آنها نیز روند نارسایی قلبی را تسریع می‌کنند. به عنوان مثال پره‌اکلامپسی مشکلی شایع است و می‌تواند سبب تسریع نارسایی پس‌بار شود. در واقع، یافته‌های ثبت اسناد بارداری و بیماری قلبی نشان دهنده این است که زنان مبتلا به بیماری قلبی که دچار

کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان بسیار متغیر است و به مقدار زیادی به جدیت صورت گرفته در جستجوی یک علت بستگی دارد. در بررسی پایگاه داده نمونه‌های بستری سرتاسر کشور، بروز از ۱ در ۱۱۸۱ تولد زنده در سال ۲۰۰۴ تا ۱ در ۸۴۹ در سال ۲۰۱۱ افزایش داشت (Kolte, ۲۰۱۴). دو مطالعه وسیع جمعیت محور دیگر فراوانی را یک در هر ۲۰۰۰ تا ۲۸۰۰ اعلام کردند (Gunderson, ۲۰۱۱; Harper, ۲۰۱۲). در یک مطالعه قدیمی‌تر در بیمارستان پارکلند ما کاردیومیوپاتی ایدیوپاتیک را تنها در قریب به یک مورد از هر ۱۵۰۰۰ تولد شناسایی کردیم (امیزان بروزی مشابه میزان بروز کاردیومیوپاتی ایدیوپاتیک در زنان جوان غیرباردار) (Cunningham, ۱۹۸۶).

پیش‌آگهی

قریب به ۵۰ درصد زنانی که از کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان رنج می‌برند، ظرف ۶ ماه از وضع حمل عملکرد پایه‌ی بطنی خود را باز می‌یابند، اما در میان کسانی که دچار نارسایی قلبی پایدار می‌شوند میزان مرگ‌ومیر طی ۵ سال به حدود ۸۵ درصد می‌رسد (Moioili, ۲۰۱۰). در گروهی از ۱۰۰ زن مبتلا به کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان که به تازگی تشخیص داده شدند، ۷۲ درصد کسر جهش بطن چپ $\leq 50\%$ درصد داشتند؛ و ۹۳ درصد بقای بدون حادثه داشتند (McNamara, ۲۰۱۵). با این حال، شش زن، نه حادثه مهم را تجربه کردند که شامل چهار مرگ، چهار مورد تعبیه دستگاه کمکی بطن چپ، و یک مورد پیوند قلب بود. در حدود ۹۰ درصد زنان با کسر جهشی پایه حداقل ۳۰ درصد، بهبودی تا کسر جهشی بطن چپ $\leq 50\%$ درصد مشاهده شد. در مقایسه، در افرادی که کسر جهشی پایه کمتر از ۳۰ درصد داشتند، بهبودی در کمتر از ۴۰ درصد موارد رخ داد. بهبودی نیز با قطر پایان دیاستولی پایه بطن چپ در ارتباط بود. Li و همکاران (۲۰۱۶) دریافتند که کسر جهشی پایه بطن چپ $> 34\%$ درصد و سطح BNP $< 1860 \text{ pg/mL}$ با خطر ۳ برابری اختلال عملکردی سیستم قلبی بطن چپ در ارتباط است.

بارداری بعدی

براساس بررسی‌های وسیع انجام شده در این مورد، در حدود یک سوم زنان با سابقه کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان، دچار عود با تشدید علائم و کاهش عملکرد بطن چپ در طول بارداری بعدی می‌شوند (Elkayam, ۲۰۱۴a). خطر عود در زنان مبتلا به

■ درمان

ادم ریوی ناشی از نارسایی قلبی به طور معمول به سرعت به تجویز داروهای دیورتیک جهت کاهش پیش بار پاسخ می‌دهد. فشارخون بالا شایع است، و کاهش پس بار با استفاده از هیدرالازین یا یک گشادکننده عروقی دیگر محقق می‌شود. به دلیل اثرات قابل توجه بر جنین مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین تا زمان وضع حمل ممنوع است. در نارسایی مزمن قلبی میزان بروز ترومبوآمبولی مرتبط بالا است، و بنابراین در اغلب موارد استفاده پروفیلاکتیک از هپارین توصیه می‌شود.

ابزارهای یاری‌کننده بطن چپ (LVADs) بیش از پیش برای درمان نارسایی حاد یا مزمن قلبی کاربرد دارند. در هر حال گزارشات معدودی در خصوص کاربرد آنها حین بارداری وجود دارند (LaRue، ۲۰۱۱؛ Sims، ۲۰۱۱). کاربرد ECMO^۱ در یک زن مبتلا به کاردیومیوپاتی برق آسا نجات بخش گزارش شده است و می‌تواند در زنان مبتلا به فشارخون ریوی استفاده شود (Meng، ۲۰۱۷؛ Smith، ۲۰۰۹).

اندوکاردیت عفونی

در ایالات متحده زنان مبتلا به ضایعات قلبی مادرزادی، مصرف‌کنندگان داخل وریدی مواد مخدر، بیماری‌های دژنراتیو دریچه‌ای، و دارندگان ابزارهای داخل قلبی بیش از همه در معرض خطر ابتلا قرار دارند (Karchmer، ۲۰۱۵). اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد به طور معمول ناشی از عفونت‌های باکتریایی با ویروالانس پایین هستند که بر یک ضایعه‌ی ساختاری زمینه‌ای سوار می‌شوند. این عفونت‌ها به طور معمول دریچه‌های طبیعی را درگیر می‌کنند. ارگانیسم‌هایی که سبب اندوکاردیت بطنی^۲ می‌شوند اغلب عبارتند از استرپتوکوک‌های گروه ویریدنس یا استافیلوکوک یا گونه‌های انترکوک. در میان مصرف‌کنندگان مواد مخدر داخل وریدی و عفونت‌های مرتبط با کاتتر، ارگانیسم غالب استافیلوکوک طلایی است. استافیلوکوک اپیدرمیس در بسیاری موارد سبب عفونت دریچه‌های مصنوعی می‌شود. استرپتوکوک پنومونیه و نیسریا گنوره، می‌توانند گاهی سبب بیماری حاد برق آسا شوند. اندوکاردیت بیش از زایمان ناشی از نیسریاسیکا، نیسریا موكوزا،

پره‌اکلامپسی می‌شوند، در خطر ۳۰ درصدی ابتلا به نارسایی قلبی در طول بارداری هستند (Ruyss، ۲۰۱۴). علاوه بر این، وضعیت برون‌ده بالای قلبی ناشی از خونریزی و آنمی حاد بار کار قلبی را افزایش می‌دهد و آثار فیزیولوژیکی سرکوب عملکرد بطنی را تشدید می‌کند. عفونت و سندرم سپسیس نیز به نحوی مشابه برون‌ده قلب و مصرف اکسیژن را به میزان زیادی افزایش می‌دهند و سپسیس می‌تواند عملکرد میوکارد را سرکوب سازد.

در بسیاری از جوامع سوار شدن پره‌اکلامپسی بر فشارخون مزمن شایع‌ترین عامل نارسایی قلبی در زنان باردار محسوب می‌شود. بسیاری از این زنان دچار هیپرتروفی متقارن بطن چپ هستند (Ambia، ۲۰۱۷). در برخی از آنها، فشارخون خفیف تشخیص داده نشده پیشین سبب کاردیومیوپاتی پنهان می‌شود و با اضافه شدن پره‌اکلامپسی، این دو با هم می‌توانند سبب نارسایی قلبی غیرقابل توجه حول و حوش زایمان گردند. چاقی یک کوفاکتور شایع همراه با فشارخون بالای مزمن است و سبب هیپرتروفی غیرمتقارن بطنی می‌شود. در مطالعه قلب Framingham چاقی به تنهایی با دو برابر شدن خطر نارسایی قلبی در افراد غیرباردار مرتبط است (Kenchiah، ۲۰۰۲).

■ تشخیص

نارسایی احتقانی قلب می‌تواند شروعی تدریجی داشته باشد یا ممکن است به صورت شروع حاد ادم ریوی تظاهر کند. شروع نارسایی قلبی با احتمال زیاد در اواخر سه ماهه دوم / شروع سه ماهه سوم و حول و حوش زایمان است (Ruyss، ۲۰۱۴). در میان علایم، تنگی نفس در همه موارد وجود دارد و سایر علایم عبارتند از ارتوپنه، تپش قلب، درد قفسه سینه زیر جناق، کاهش ناگهانی در توانایی انجام وظایف روزمره، و سرفه شبانه. یافته‌های بالینی عبارتند از رال‌های قاعده‌ای مداوم، هموپتیزی، ادم پیشرونده، تاکی‌پنه، و تاکی‌کاردی (Sheffield، ۱۹۹۹). شاه علامت یافته‌های رادیوگرافیک به طور معمول عبارتند از کاردیومگالی و ادم ریوی (تصویر ۵-۴۹). به طور معمول نارسایی سیستولیک به طور حاد رخ می‌دهد و یافته‌های اکوکاردیوگرافیکی عبارتند از کسر تخلیه‌ای کمتر از ۰/۴۵ یا کاهش نسبی کمتر از ۳۰ درصد، یا هر دوی آنها، و اندازه پایان دیاستولی بیش از ۲/۷cm/m² (Hibbard، ۱۹۹۹). بسته به عامل زمینه‌ای ممکن است نارسایی دیاستولی هم‌زمان نیز کشف شود (Redfield، ۲۰۱۶).

1- Extra corporeal membrane oxygenation

2- Indolent

کردند (Cox, ۱۹۸۸). Seaworth (۱۹۸۶) و Habib (۲۰۱۵) در بررسی‌های خود میزان مرگ‌ومیر مادران را ۲۵ تا ۳۵ درصد ذکر کردند. در مرور سیستماتیک اندوکاردیت عفونی در طول بارداری، عوامل خطر شامل: مصرف مواد مخدر تزریقی (۱۴ درصد)، بیماری قلبی مادرزادی (۱۲ درصد)، و بیماری روماتیسم قلبی (۱۲ درصد) بودند (Kebed, ۲۰۱۴). شایع‌ترین پاتوژن‌ها، گونه‌های استرپتوکوک (۴۳ درصد) و استافیلوکوک (۲۶ درصد) هستند. در میان ۵۱ بارداری، میزان مرگ و میر مادری ۱۱ درصد بود.

■ پروفیلاکسی اندوکاردیت

سال‌ها، به بیمارانی که مبتلا به مشکلات دریچه‌ای قلب بودند پیش از انجام اعمال پزشکی آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک برای جلوگیری از ابتلا به اندوکاردیت داده می‌شد. انجمن قلب آمریکا استفاده از پروفیلاکسی را برای انجام اعمال دندان‌پزشکی در (۱) افراد دارای دریچه‌های مصنوعی یا ماده صناعی مورد استفاده در ترمیم دریچه؛ (۲) سابقه پیشین اندوکاردیت؛ (۳) نقایص قلبی سیانوتیک ترمیم نشده یا با ترمیم ناقص یا ظرف ۶ ماه پس از ترمیم کامل؛ و (۴) والوپاتی پس از پیوند قلب توصیه می‌کند (Nishimura, ۲۰۱۷). کالج زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶) پروفیلاکسی اندوکاردیت را برای وضع حمل سزارین یا واژینال در غیاب عفونت لگنی توصیه نمی‌کند. استثنائاتی در زیرگروه‌های معدودی از بیمارانی که پیش از این ذکر شد وجود دارند. زنانی که در معرض بیشترین خطر ابتلا به اندوکاردیت قرار دارند افراد مبتلا به بیماری قلبی سیانوتیک، دریچه‌های مصنوعی، یا هر دو مورد هستند. در صورت وجود اندیکاسیون کاربرد رژیم‌های پروفیلاکتیک بر علیه اندوکاردیت، و در زنانی که در حال حاضر درمان ضد میکروبی حین زایمان به دلیل اندیکاسیون دیگری که پوشش ضد میکروبی لازم ضد اندوکاردیت را فراهم آورد دریافت نمی‌کنند، رژیم‌های پروفیلاکتیک در جدول ۸-۴۹ ذکر شده‌اند. این رژیم‌ها در صورت امکان ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پیش از زمان برنامه‌ریزی شده وضع حمل تجویز می‌شود.

آریتمی‌ها

هم آریتمی‌های پیشین و هم آریتمی‌های جدید اغلب در حین بارداری، زایمان، وضع حمل، و دوران نفاس رخ می‌دهند

استرپتوکوک گروه B، و اشریشیاکلی مشاهده شده است (Cox, ۱۹۸۸; Deger, ۱۹۹۲; Kangavari, ۲۰۰۰; Kulas, ۲۰۰۶).

■ تشخیص و درمان

علایم اندوکاردیت متغیر هستند و اغلب به طور بی‌سر و صدا پیشرفت می‌کنند. تب اغلب با لرز همراه است و در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد مشاهده می‌شود، در ۸۵ درصد موارد یک سوفل شنیده می‌شود، بی‌اشتهایی، خستگی و سایر علایم عمومی شایع هستند (Karchmer, ۲۰۱۵). یافته‌های دیگر عبارتند از آنمی، پروتئین اوری، و تظاهرات ضایعات آمبولیک شامل پتشی، تظاهرات عصبی کانونی، درد قفسه سینه یا شکم، و ایسکمی در اندام‌ها. در برخی موارد نارسایی قلبی رخ می‌دهد. علایم می‌توانند برای هفته‌ها پیش از تشخیص پایدار بمانند و بالا بودن شاخص ظن بالینی ضرورت دارد.

تشخیص براساس معیارهای دوک مطرح می‌شود که عبارتند از کشت‌های مثبت خون برای ارگانیسم‌های تیپیک و شواهد درگیری اندوکارد (Hoen, ۲۰۱۳; Pierce, ۲۰۱۲). اکوکاردیوگرافی می‌تواند تشخیصی باشد لیکن ضایعات با قطر کمتر از ۲ میلی‌متر یا ضایعات واقع بر دریچه تریکوسپید ممکن است از نظر دور بمانند. در صورت عدم قطعیت می‌توان از اکوکاردیوگرافی از راه مری (TEE) استفاده کرد که دقیق و دارای اطلاعات بارزش است. مهم آن است که منفی بودن مطالعات اکوکاردیوگرافی وجود اندوکاردیت را رد نمی‌کند.

درمان به طور عمده دارویی است و در صورت لزوم مداخلات جراحی زمان‌بندی مناسب صورت می‌گیرد. شناخت ارگانیسم عفونت‌زا و حساسیت آن جهت انتخاب دارویی آنتی‌بیوتیکی مناسب ضرورت دارد. راهکارهای درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب توسط تشکلهای تخصصی منتشر می‌شوند و به طور منظم به روز می‌گردند (Habib, ۲۰۱۵; Karchmer, ۲۰۱۵). باکتری‌می سرکش و نارسایی قلبی ناشی از اختلال عملکرد دریچه‌ای علل معدودی دارند و ممکن است در موارد عفونت پایدار دریچه‌ای نیاز به تعویض دریچه باشد.

■ بارداری

اندوکاردیت عفونی حین بارداری و دوران نفاس ناشایع است. در بیمارستان پارکلند طی یک دوره ۷ ساله میزان بروز اندوکاردیت حدود یک در ۱۶۰۰۰ تولد بود و دو نفر از هفت زن مبتلا فوت

جدول ۸-۴۹. پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی برای اندوکاردیت عفونی در بیماران پرخطر

(۲۰۱۶) کالج زنان و مامایی آمریکا

استاندارد (وریدی): آمپی‌سیلین ۲ گرم B و I سفازولین یا سفتریاکسون یک گرم

آلرژی به پنی‌سیلین (وریدی): سفازولین یا سفتریاکسون یک گرم B و I کلیندامایسین ۶۰۰ mg

خوراکی: آموکسی‌سیلین ۲ گرم

مؤسسه قلب آمریکا / جامعه قلب اروپا (Karchmer, ۲۰۱۵)^a

استاندارد: آمپی‌سیلین ۲ گرم وریدی یا داخل عضلانی B و I آموکسی‌سیلین ۲ گرم خوراکی

آلرژی به پنی‌سیلین: کلاریترومایسین یا آزیترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی، سفالکسین ۲ گرم خوراکی، کلیندامایسین ۶۰۰ میلی‌گرم خوراکی

وریدی یا عضلانی I سفازولین سفتریاکسون یک گرم وریدی یا عضلانی

IM: داخل عضلانی؛ IV = داخل وریدی

^a سفازولین یا سفتریاکسون ۳۰ دقیقه و سایر داروها یک ساعت قبل از جراحی تجویز شود.

بیمارانی که پیس‌میکر یا سایر ایمپلنت‌های الکتریکی دارند، نیاز به احتیاطات ویژه‌ای در طول جراحی دارند. ممکن است جریان‌های سرگردان توسط دستگاه ایمپلنت به صورت سیگنال داخل قلبی تفسیر شده و منجر به تغییرات سرعت شود. به علاوه، هدایت جریان از طریق الکترود پیس‌میکر (به جای پد زمینه) ممکن است منجر به سوختگی‌های میوکاردی شود (Pinski, ۲۰۰۲). قدم‌های پیشگیری عبارتند از مشاوره قلب؛ استفاده از جراحی الکتریکی دو قطبی یا اسکالپل هارمونیک^۱ به جای جریان تک قطبی؛ در صورت نیاز، شرایط تک قطبی حداقلی؛ پایش پالس اکسیمتری و قلبی مداوم؛ نقشه‌های پیشامد^۲ آریتمی‌ها؛ نزدیکی بسیار الکترودهای جراحی الکتریکی فعال و بازگشت (Crossley, ۲۰۱۱).

■ تاکای‌کاردی‌های فوق بطنی

شایع‌ترین آریتمی مشاهده شده در زنان در سنین باروری تاکای‌کاردی حمله‌ای فوق بطنی است. شیوع در طول بارداری، ۲۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ بستری بیمارستان است، و حدود ۲۰ درصد این افراد در طول بارداری، تشدیدهای علامتدار را تجربه می‌کنند (Enriquez, ۲۰۱۴). جالب است که ضربان قلب میانگین زنان باردار مبتلا به SVT ناگهانی، در مقایسه با زنان غیر باردار سریع‌تر است (۱۸۴ در مقابل ۱۶۶ ضربه در دقیقه) (Yu, ۲۰۱۵). Banhid و همکاران از مجارستان (۲۰۱۵) دریافتند که در حدود

(Joglar, ۲۰۱۴؛ Knotts, ۲۰۱۴). در مطالعه‌ای بر روی ۷۳ زن با سابقه تاکای‌کاردی فوق بطنی SVT، فلوتر یا فیبریلاسیون حمله‌ای دهلیزی، یا تاکای‌کاردی بطنی میزان عود هر یک در دوران بارداری به ترتیب ۵۰، ۵۲ و ۲۷ درصد گزارش شد (Silversides, ۲۰۰۶). مکانیسم یا مکانیسم‌های مسئول افزایش بروز آریتمی‌های در حین بارداری به خوبی روشن نیست. استروژن تعداد گیرنده‌های آدرنژیک را در میوکارد افزایش می‌دهد، و به نظر می‌رسد که پاسخ‌دهی آدرنژیک در بارداری افزایش می‌یابد (Enriquez, ۲۰۱۴). ممکن است هیپوکالمی طبیعی اما خفیف بارداری و / یا افزایش فیزیولوژیک ضربان قلب منجر به شروع آریتمی شود. به صورت جایگزین، به علت ویزیت‌های مکرر معمول مراقبت‌های پره‌ناتال روتین، شناسایی آریتمی‌ها بیشتر است.

■ برادی آریتمی‌ها

ریتم‌های آرام قلب شامل بلوک کامل قلب با پیامدهای موفقیت‌آمیز بارداری همراه هستند (Keepanasseril, ۲۰۱۵). برخی زنان مبتلا به بلوک کامل قلب حین زایمان و وضع حمل دچار سنکوپ می‌شوند و گاهی استفاده از ضربان‌ساز قلبی موقت ضرورت می‌یابد (Hidaka, ۲۰۰۶). طبق تجارب ما زنان دارای ضربان‌سازهای مصنوعی به طور معمول بارداری را به خوبی تحمل می‌کنند (Hidaka, ۲۰۱۱؛ Jaffe, ۱۹۸۷). با استفاده از ابزارهای با ضربان ثابت، برون‌ده قلبی آشکارا به علت تقویت حجم ضربه‌ای افزایش می‌یابد.

(۲۰۱۱). سایر گزینه‌های درمانی توصیه شده توسط کالج کاردیولوژی آمریکا و انجمن قلب آمریکا (Page, ۲۰۱۵) عبارتند از:

- پروپرانولول یا متوپرولول داخل وریدی هنگامی که آدنوزین غیر مؤثر یا کنترااندیکه باشد.
 - وراپامیل داخل وریدی هنگامی که داروهای آدنوزین یا بتابلوک غیر مؤثر یا کنترااندیکه باشد.
 - پروکائینامید داخل وریدی
 - آمیودارون داخل وریدی در SVT بالقوه تهدید کننده حیات و هنگامی که سایر درمان‌ها غیر مؤثر یا کنترااندیکه باشند.
- بارداری ممکن است سبب مستعد ساختن بیماران بدون علامت مبتلا به سندرم ولف - پارکینسون - وایت (WPW) برای بروز آریتمی‌ها شود (Maxwell, ۲۰۱۰). در مطالعه‌ای بر روی ۲۵ زن مبتلا به تاکی‌کاردی سوپراونتریکولار که بیماری آنها پیش از بارداری تشخیص داده شده بود، سه زن از ۱۲ زن مبتلا به سندرم WPW و شش نفر از ۱۳ زن فاقد این مشکل دچار تاکی‌کاردی فوق بطنی حین بارداری شدند. در برخی بیماران از بین بردن مسیر فرعی ممکن است اندیکاسیون یابد (Pappone, ۲۰۰۳). Driver و همکاران (۲۰۱۵) در این مورد مطالعه‌ای انجام داده‌اند.

■ تاکی‌کاردی بطنی

این شکل از آریتمی در زنان جوان سالمی که فاقد بیماری‌های زمینه‌ای قلب هستند، نادر است. Brodsky و همکاران وی (۱۹۹۲) با مطالعه ۷ زن بارداری که جدیداً دچار تاکی‌کاردی بطنی شده بودند و نیز با بررسی ۲۳ مقاله، به این نتیجه رسیدند که اکثر افراد مبتلا، فاقد بیماری ساختاری قلب هستند؛ در ۱۴ نفر، تاکی‌کاردی بطنی به دنبال فعالیت جسمانی و استرس‌های روانی بروز کرده بود. ناهنجاری‌های یافت شده عبارت بودند از: دو مورد انفارکتوس قلب، دو مورد طولانی شدن فاصله QT و یک مورد تاکی‌کاردی ناشی از بیهوشی. محققان نامبرده به این نتیجه رسیدند که وقایع دوران بارداری زمینه را برای بروز تاکی‌کاردی مساعد می‌کنند؛ آنها توصیه کردند جهت کنترل تاکی‌کاردی، از داروهای مسدودکننده β /استفاده شود. گاه تاکی‌آریتمی‌های بطنی حاصل دیسپلازی آریتموژنیک بطن راست هستند (Lee, ۲۰۱۱).

نیمی از زنان مبتلا به SVT ناگهانی، شروع اولیه در هنگام بارداری بوده است. قابل ذکر است که SVT ناگهانی مادری با خطر دو برابری نقایص سپتوم قلبی (به خصوص نقص سپتوم دهلیزی ثانویه) در فرزندان همراه است.

در مقابل، به ندرت ممکن است فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی برای نخستین بار حین بارداری تظاهر کنند. در واقع در صورت شروع جدید فیبریلاسیون دهلیزی باید به سرعت علل سبب‌ساختی زمینه‌ای از جمله ناهنجاری‌های قلبی، پرکاری تیروئید، آمبولی ریوی، سمیت دارویی، و اختلالات الکترولیتی را مورد بررسی قرار داد (Dicarlo-Meacham, ۲۰۱۱). عوارض عمده شامل سکنه‌های مغزی ناشی از آمبولی، و در صورت وجود تنگی میترال ادم ریوی می‌توانند در صورت افزایش ضریان بطنی در مراحل دیررس‌تر بارداری رخ دهند.

درمان مرحله حاد تاکی‌کاردی‌های فوق بطنی شامل مانورهای واگ (والسالوا، ماساژ سینوس کاروتید، خم شدن به پایین، و فروبردن صورت در آب یخ) که سبب افزایش تون واگ می‌شوند و گروه دهلیزی - بطنی را بلوک می‌کنند، است (Link, ۲۰۱۲; Page, ۲۰۱۵). آدنوزین داخل وریدی یک نوکلئوتید درون‌زاد بسیار کوتاه اثر است که هدایت گره دهلیزی - بطنی را نیز بلوک می‌کند. طبق تجارب ما و سایر محققان آدنوزین دارویی بی‌خطر و مؤثر جهت کاردیوورژن در زنان بارداری است که وضعیت همودینامیکی پایداری دارند (Page, ۲۰۱۵; Robins, ۲۰۰۴). وقوع برادی‌کاردی گذرای جنینی در اثر مصرف آدنوزین گزارش شده است (Dunn, ۲۰۰۰).

کالج کاردیولوژی آمریکا و انجمن قلب آمریکا در زنان مبتلا به SVT که از نظر همودینامیک ناپایدار هستند، در صورتی که درمان دارویی نامؤثر یا کنترااندیکه باشد، شوک قلبی همگام^۱ را توصیه می‌کند (Page, ۲۰۱۵). شوک قلبی الکتریکی با انرژی استاندارد در بارداری کنترااندیکه نیست، لیکن احتیاط مهم است. Barnes و همکاران (۲۰۰۲) موردی را گزارش کردند که جریان شوک قلبی مستقیماً منجر به انقباض پایدار رحم و برادی‌کاردی جنینی شد. علاوه بر این، بارداری هیچ تأثیری بر استفاده از ابزارهای ایمپلنت کاردیوورتر - دفیبریلاتور ندارد (Boule, ۲۰۱۴).

در صورتی که شوک قلبی بی‌نتیجه باشد یا به علت ترومبوز همزمان، غیر ایمن باشد، ضد انعقاد طولانی مدت و کنترل ضریان قلب با دارو ضروری است (DiCarlo-Meacham, ۲۰۱۱).

(۲۰۰۶). در صورت ناپایدار بودن وضعیت بیمار، کاردیوورژن اورژانس اندیکاسیون دارد و تنظیم استاندارد انرژی برای بالغین کفایت می‌کند (Jeejeebhoy, ۲۰۱۱؛ Lin, ۲۰۱۵).

■ طولانی شدن فاصله QT

این ناهنجاری هدایتی می‌تواند افراد را مستعد آریتمی‌های بطنی بالقوه کشنده‌ای به نام *torsades de pointes* کنند (Roden, ۲۰۰۸). دو مطالعه که در آنها روی هم رفته ۵۰۲ زن باردار مبتلا به سندرم QT طولانی^۱ مورد بررسی قرار گرفتند، هر دو نشان دادند که در این سندرم، نرخ بروز حوادث قلبی در دوران پس از زایمان به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابد؛ این افزایش در دوران بارداری مشاهده نشد (Rashba, ۱۹۹۸؛ Seth, ۲۰۰۷). بدین ترتیب این فرضیه مطرح شد که افزایش طبیعی ضربان قلب در دوران بارداری ممکن است تا حدی اثر حفاظتی داشته باشد. به طور متناقض، درمان با داروهای مسدودکننده β ، خطر *torsades de pointes* را در افراد مبتلا به سندرم QT طولانی کاهش می‌دهد و مصرف این داروها باید در دوران بارداری و پس از زایمان ادامه یابد (Enriquez, ۲۰۱۴؛ Seth, ۲۰۰۷). نکته مهم این‌جاست که بسیاری از داروها از جمله برخی داروهای مورد استفاده در دوران بارداری، مانند آزیتروماکسیم، اریتروماکسیم و کلاریتروماکسیم ممکن است زمینه را برای طولانی شدن فاصله QT مساعد نمایند (Ray, ۲۰۱۲؛ Roden, ۲۰۰۴).

بیماری‌های آئورت

■ دیسکسیون آئورت

سندرم مارفان و کوآرکتاسیون، دو بیماری آئورت هستند که زنان باردار را در معرض خطر بالای دیسکسیون آئورت قرار می‌دهند (Russo, ۲۰۱۷). بر این اساس نیمی از موارد دیسکسیون آئورت در زنان جوان، با بارداری در ارتباط است (O'Gara, ۲۰۰۴). سایر عوامل خطر ساز عبارتند از: دریچه آئورت دولتی، سندرم ترنر و سندرم نونان. نرخ دیسکسیون آئورت یا پارگی آئورت در بیماران مبتلا به سندرم اهلر-دانلوس^۲ بالاست (Murray, ۲۰۱۴؛ Pepin, ۲۰۰۰). هر چند مکانیسم یا مکانیسم‌های ایجاد دیسکسیون آئورت ناشناخته است، اما واقعه ابتدایی در دیسکسیون، پارگی انتیمای آئورت است، سپس به دنبال آن خونریزی درون لایه مدیا رخ می‌دهد و در نهایت آئورت پاره می‌شود.

در اکثر موارد، دیسکسیون آئورت با درد شدید قفسه سینه که به صورت دردی شکافنده، خنجری یا پاره‌کننده توصیف می‌شود، ظاهر می‌کند. یافته‌های فیزیکی مهم شامل کاهش یا از دست رفتن نبض‌های محیطی و نیز سوفل جدید اکتسابی مربوط به نارسایی دریچه آئورت هستند. تشخیص‌های افتراقی دیسکسیون آئورت عبارتند از: انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریه، پنوموتوراکس و پارگی دریچه آئورت و همچنین وقایع فاجعه‌بار مامایی خصوصاً دکولمان جفت و پارگی رحم نیز مطرح هستند. در بیش از ۹۰ درصد از بیماران، رادیوگرافی قفسه سینه غیرطبیعی است. آنژیوگرافی آئورت دقیق‌ترین روش جهت تأیید تشخیص است؛ با این حال، روش‌های غیرتهاجمی تصویربرداری (سونوگرافی، CT اسکن و MRI) بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. اینکه کدام روش بهتر است، اغلب براساس میزان اورژانسی بودن وضعیت فرد تعیین می‌گردد.

هدف درمان طبی اولیه، کاهش فشارخون است. در دیسکسیون‌های پروگزیمال اغلب رزکسیون ضایعه ضرورت دارد و در صورت لزوم دریچه آئورت نیز باید تعویض شود. دیسکسیون‌های دیستال وضعیت بغرنج‌تری دارند؛ اکثر دیسکسیون‌های دیستال را می‌توان به روش طبی درمان نمود. در بیماران غیرباردار، میزان بقا را نمی‌توان با ترمیم اختیاری آنوریسم‌های کوچکتر از ۵/۵ سانتی‌متر آئورت شکمی بهبود بخشید. Karthikesalingam و همکاران (۲۰۱۶) پیشنهاد می‌کنند که در مورد آستانه اندازه ترمیم آنوریسم باید بازنگری شود.

■ سندرم مارفان

این بیماری به صورت یک اختلال اتوزومی غالب با درجه نفوذ بالا به ارث می‌رسد. نرخ بروز این بیماری ۲ تا ۳ مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰ نفر است؛ بروز سندرم مارفان، تحت تأثیر نژاد و قومیت نیست (Ammash, ۲۰۰۸). همانگونه که در فصل ۵۹ بحث خواهد شد سندرم مافان نوعی اختلال بافت همبند است که با ضعف عمومی بافتی مشخص می‌شود و می‌تواند منجر به عوارض خطرناک قلبی-عروقی شود. از آن جایی که تمام بافت‌ها درگیرند، سایر نقایص از جمله شلی مفاصل و اسکولیوز نیز شایع هستند. اتساع پیشرونده آئورت باعث نارسایی دریچه آئورت

باردار مبتلا به آنوریسم آئورت باید در بیمارستانی زایمان شوند که جراحی قلب در دسترس باشد. در زنان با قطر ریشه آئورت کمتر از ۴ سانتی متر، زایمان واژینال با بی‌دردی ناحیه‌ای و مرحله دوم با کمک، ایمن است.

در صورتی که قطر ریشه‌ی آئورت به ۴ تا ۵ سانتی متر یا بیشتر افزایش یابد، وضع حمل سزارین اختیاری توصیه می‌شود و باید تعویض آئورت پروگزیمال با یک پیوند مصنوعی را پس از زایمان مدنظر قرار داد (Simpson, ۲۰۱۲). موارد موفقیت‌آمیز تعویض ریشه‌ی آئورت حین بارداری توصیف شده‌اند لیکن انجام جراحی با آسیب مغزی هیپوکسیک - ایسکمیک نیز مرتبط بوده است (Mul, ۱۹۹۸; Seeburger, ۲۰۰۷). تعدادی گزارش موردی وجود دارند که مواد وضع حمل سزارین اورژانسی را در زنان مبتلا به نوع A دیسکسیون توصیف می‌نمایند که دیسکسیون آنها در زمان وضع حمل با موفقیت مورد ترمیم قرار گرفته بود (Guo, ۲۰۱۱; Haas, ۲۰۱۱; Papatsonis, ۲۰۰۹).

Meijboom و همکاران وی (۲۰۰۶) پیامدهای ۱۴۲ مورد بارداری را در ۶۳ زن مبتلا به سندرم مارفان مورد بررسی قرار داده‌اند. از این میان، در ۱۱۱ زن، وضع حمل پس از هفته ۲۰ انجام گرفت؛ ۱۵ درصد از وضع حمل‌ها به صورت پره‌ترم بود و میزان PPRM (پاره شدن زودرس و پره‌ترم پرده‌ها) نیز ۵ درصد گزارش شد (Meijboom, ۲۰۰۶). هشت مورد مرگ پری‌ناتال گزارش گردید. و در نیمی از نوزادانی که زنده ماندند بعدها سندرم مارفان تشخیص داده شد.

■ کوارکتاسیون آئورت

کوارکتاسیون آئورت نوعی ضایعه به نسبت نادر است که اغلب با ناهنجاری سایر شریان‌های بزرگ همراه است. در این بیماری آئورت به صورت غیر طبیعی نازک می‌شود. یک چهارم از بیماران، دارای دریچه آئورت دولتی هستند و ۱۰ درصد دیگر نیز دچار آنوریسم‌های شریانی مغزی هستند. سایر اختلالات همراه عبارتند از: مجرای شریانی پایدار، نقایص دیواره‌ای، و سندرم ترنر. جریان خون جانبی^۱ - بازآرایی شده و گسترش‌یافته - در بالای کوارکتاسیون اغلب تا حدی افزایش می‌یابد؛ که باعث هیپرتروفی شریان‌های بین دنده‌ای و در نتیجه آروزیون موضعی لبه دنده‌ها می‌شود. یافته‌های تیپیک شامل افزایش فشارخون در

می‌گردد؛ احتمال بروز اندوکاردیت عفونی و پرولاپس همراه با نارسایی دریچه میترال نیز وجود دارد. جدی‌ترین اختلالات عبارتند از اتساع آئورت و دیسکسیون آنوریسم. نارسایی دریچه‌ها، نارسایی قلب یا دیسکسیون آنوریسم باعث مرگ زودرس افراد می‌شوند.

بارداری

از نظر پیامدها، مطالعه‌ای با استفاده از نمونه‌های بستری سرتاسر کشور از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۰، ۳۳۹ زایمان را در زنان مبتلا به سندرم مارفان گزارش کرد. یک مورد مرگ و شش مورد دیسکسیون آئورت (۱/۸ درصد) گزارش شد (Hassan, ۲۰۱۵). Russo و همکاران (۲۰۱۷) از اطلاعات ترخیص زایمان تگزاس استفاده کرده و دریافتند که هشت مورد از ۴۷ زنی که دچار دیسکسیون آئورت شده بودند، به سندرم مارفان مبتلا بودند. مطالعه‌ای در انگستان نتایج مشابهی را گزارش کرد (Curry, ۲۰۱۴).

اندازه ریشه آئورت به طور معمول حدود ۲cm است؛ در دوران بارداری طبیعی، این میزان اندکی افزایش می‌یابد (Easterling, ۱۹۹۱). در سندرم مارفان در صورتی که اتساع ریشه‌ی آئورت به ۴ تا ۴/۵ سانتی متر برسد، در سندرم مارفان، ترمیم ریشه آئورت در قطر ۴ تا ۴/۵ سانتی متر توصیه می‌شود (Smok, ۲۰۱۴). رهنمودهای کالج کاردیولوژی آمریکا، انجمن قلب آمریکا، و انجمن جراحان قفسه‌سینه آمریکا در زنانی که بارداری را در نظر دارند و قطر آئورت صعودی در آنها از ۴cm بیشتر است، ترمیم پروفیل‌اکتیک آئورت را توصیه می‌کنند (Hiratzka, ۲۰۱۰). رهنمودهای انجمن کاردیولوژی اروپا (۲۰۱۱) ترمیم آئورت را در قطر $4/5 \leq \text{cm}$ توصیه می‌کند. از آنجا که در بیماران کوتاه‌قدتر، دیسکسیون در قطر کمتری رخ می‌دهد، ترمیم جراحی با استفاده از فرمولی با توجه به قد در نظر گرفته می‌شود (Bradley, ۲۰۱۴; Smok, ۲۰۱۴).

در مورد زنان باردار با گشادی آئورت صعودی یا آئورت توراسیک، اندازه‌گیری اکوکاردیوگرافیک ماهانه یا هر دو ماه ابعاد آئورت صعودی برای شناسایی گشادی آئورت توصیه می‌شود (Hiratzka, ۲۰۱۰). تجویز پروفیل‌اکتیک بتابلوکر به عنوان استاندارد برای زنان مبتلا به سندرم مارفان مطرح است چرا که از استرس همودینامیک بر آئورت صعودی می‌کاهد و از سرعت گشادی می‌کاهد (Simpson, ۲۰۱۲). به صورت مطلوب، زنان

1- collateral circulation

ملاحظه‌ای (خصوصاً برای جنین) همراه است، زیرا تمام عروق جانبی باید برای مدت‌هایی متغیر از زمان کلامپ شوند.

بیماری ایسکیمیک قلب

زنان باردار مبتلا به بیماری‌های شریان کرونر، در بسیاری موارد دارای عوامل خطر ساز کلاسیکی مانند دیابت، استعمال دخانیات، هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی و چاقی هستند (James, ۲۰۰۶). اگر چه انفارکتوس میوکارد نادر است اما خطر آن در زنان باردار در مقایسه با زنان غیر باردار هم سن سه برابر بیشتر است (Elkayam, ۲۰۱۴b). در بیش از ۵۰ میلیون بیمار بستری در ایالات متحده بین ۱۹۹۸ و ۲۰۰۹، میزان انفارکتوس میوکارد در حدود ۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ بستری برای زایمان و ۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ بستری بعد از زایمان بود (Callaghan, ۲۰۱۲). Ladner و همکاران (۲۰۰۵) میزان مشابه ۲/۷ در هر ۱۰۰۰۰۰ زایمان را گزارش کردند.

■ انفارکتوس میوکارد در طول بارداری

میزان مرگ و میر انفارکتوس میوکارد در بارداری نسبت به زنان غیر باردار هم سن بیشتر است. در مطالعه‌ای بر روی نمونه‌های بستری سراسر کشور در ۸۵۹ بارداری که دچار انفارکتوس حاد شدند، میزان مرگ ۵/۱ درصد گزارش شد (James, ۲۰۰۶). زنانی که کمتر از ۲ هفته قبل از زایمان دچار انفارکتوس می‌شوند به علت مطالبه میوکاردی بیشتر در طول وضع حمل و زایمان، در خطر مرگ بیشتری قرار دارند (Esplin, ۱۹۹۹).

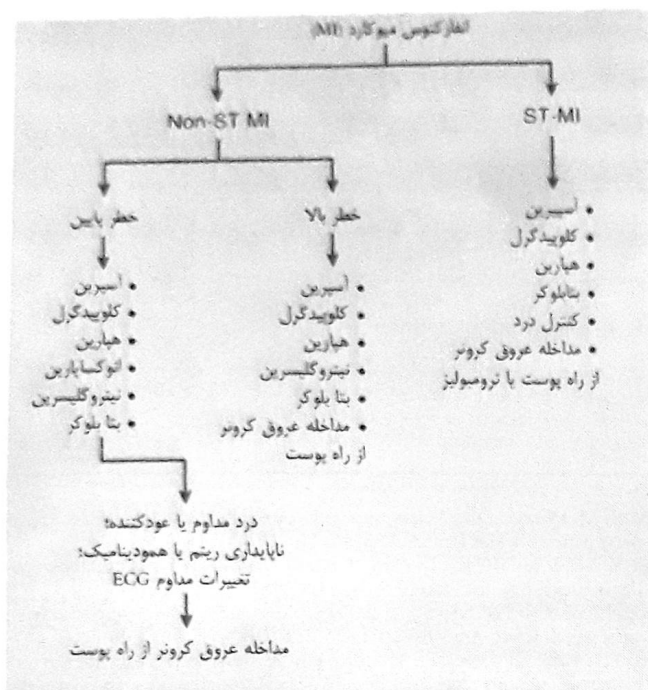
در بررسی جامع ۱۵۰ مورد، بیشتر زنان در طول سه ماهه سوم یا بعد از زایمان دچار MI حاد شدند (Elkayam, ۲۰۱۴b). در حدود سه چهارم بیماران با MI با بالا رفتن قطعه ST (STEMI) مراجعه کردند. مهم‌ترین مکانیسم‌های انفارکتوس حاد عبارت‌اند از دیسکسیون خودبه خودی کرونری (۴۳ درصد) و بیماری آترواسکلروتیکی (۲۷ درصد). عوارض مهم عبارتند از نارسایی قلبی / شوک کاردیوژنیک (۳۸ درصد)، انفارکتوس یا آنژین مکرر (۱۹ درصد)، و آریتمی بطنی (۱۲ درصد). میزان مرگ و میر جنینی و مادری به ترتیب ۷ و ۵ درصد گزارش شد. در میان سایر موارد، انسداد شریان کرونری در دو زن باردار سیگاری مبتلا به

اندام‌های فوقانی لیکن کاهش فشارخون یا فشارخون طبیعی در اندام‌های تحتانی است. نویسندگان بسیاری استفاده از MRI، را جهت تشخیص کوارکتاسیون آئورت در دوران بارداری توصیف کردند (Scherer, ۲۰۰۲; Zwiers, ۲۰۰۶). علاوه بر این، Jimenez-Juan و همکاران (۲۰۱۴) دریافتند که قطر آئورت اندازه‌گیری شده توسط MR بار ریسک حوادث نامطلوب در طول بارداری، ارتباط برعکس دارد. قابل ذکر است که در صورتی که قطر حداقل کوارکتاسیون از ۱۵mm بیشتر باشد، هیچ‌گونه پیامد نامطلوبی رخ نمی‌دهد.

عوارض اصلی عبارتند از: نارسایی احتقانی قلب به دنبال هیپرتانسیون شدید و طولانی‌مدت، اندوکاردیت باکتریایی دریچه آئورت دولتی، و پارگی آئورت. از آن جایی که هیپرتانسیون گاه در دوران بارداری تشدید می‌شود، به طور معمول لازم است که جهت کاهش فشارخون، از درمان ضد فشارخون با استفاده از مسدودکننده‌های β استفاده شود. احتمال پارگی آئورت در اواخر بارداری یا اندکی پس از زایمان بیشتر است. ممکن است آنوریسم‌های حلقه ویلیس^۱ مغز نیز دچار خونریزی شوند.

Beauchesne و همکاران وی (۲۰۰۱) پیامدهای ۱۸۸ مورد بارداری را مورد بررسی قرار دادند. یک سوم موارد، به علت گرادیان قابل توجه در محل کوارکتاسیون، دچار هیپرتانسیون بودند و یک زن در اثر دیسکسیون آئورت در ۳۶ هفته‌گی جان خود را از دست داد. Krieger و همکارانش (۲۰۱۱) با استفاده از نمونه‌های بیماران بستری ملی در کل ایالات متحده ۷۰۰ مورد وضع حمل را در زنان مبتلا به کوارکتاسیون مورد مطالعه قرار دادند. عوارض ناشی از افزایش فشارخون بارداری در زنان مبتلا به کوارکتاسیون سه تا چهار برابر افزایش داشت. مهم آن است که حدود ۵ درصد زنان مبتلا به کوارکتاسیون یک پیامد قلبی - عروقی نامطلوب داشتند (مرگ مادر، نارسایی قلبی، آریتمی، وقایع آمبولیک عروقی مغزی یا سایر وقایع آمبولیک) در حالی که این میزان در گروه شاهد ۰/۳ درصد بود. در کل ۴۱ درصد زنان مبتلا به کوارکتاسیون سزارین شدند در حالی که این مقدار در گروه شاهد ۲۶ درصد بود.

نارسایی احتقانی قلب، تلاشی دامن‌دار را برای بهبود عملکرد قلب طلب می‌کند و گاه ممکن است ختم بارداری ضرورت یابد. برخی توصیه می‌کنند که رزکسیون کوارکتاسیون در دوران بارداری انجام شود تا بدین وسیله از بروز آنوریسم دیسکانت و پاره شدن آئورت جلوگیری شود. این امر با خطر قابل



تصویر ۶-۴۹ درمان اولیه انفارکتوس حاد میوکارد در طول بارداری. منظور از طبقه‌بندی خطر، ریسک ایجاد علایم مکرر علیرغم درمان طبی مطلوب است.

عقلانه به نظر نمی‌رسد. Vinatier و همکاران وی (۱۹۹۴)، ۳۰ مورد بارداری را در زنانی که مدت‌ها پیش از بارداری دچار انفارکتوس شده بودند^۱، مورد بررسی قرار دارند. هر چند، هیچ‌یک از این افراد جان خود را از دست ندادند، اما چهار نفر دچار نارسایی احتقانی قلب شدند و آنزیم چهار نفر نیز در طول بارداری تشدید گردید. Pombar و همکاران وی (۱۹۹۵)، پیامدهای زنان دیابتی مرتبط با بیماری‌های ایسکمیک قلب و انفارکتوس را مورد بررسی قرار دادند. از این بین، سه نفر پیش از بارداری تحت عمل CABG (پیوند بای‌پس عروق کرونر) قرار گرفته بودند. از ۱۷ زن مورد بررسی، ۸ نفر در دوران بارداری جان خود را از دست دادند. به طور قطع بارداری باعث افزایش کار قلب می‌گردد. تمام محققان فوق به این نتیجه رسیدند که پیش از بارداری، ارزیابی عملکرد بطن‌ها با استفاده از ونتریکولوگرافی، بررسی‌های رادیونوکلیدی، اکوکاردیوگرافی، یا آنژیوگرافی عروق کرونر ضروری است. در صورتی که اختلال قابل توجهی در

هیپرکلسترولمی بعد از تجویز ارگومترین مشاهده شد (Mousa، ۲۰۰۰؛ Ramzy؛ ۲۰۱۵؛ Sutaria، ۲۰۰۰). Schulte-Sasse (۲۰۰۰) بعد از تجویز شیاف وازینال پروستاگلندین E₁ برای شروع وضع حمل، ایسکمی میوکارد را گزارش کرد.

تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد در طول بارداری با بیمار غیر باردار تفاوتی ندارد و براساس تظاهرات بالینی، تغییرات تشخیصی ECG، و شواهد نکرور میوکارد (که با سطوح بالای تروپونین سرم مشخص می‌شود) می‌باشد (Pacheco، ۲۰۱۴). قابل ذکر است که سطوح تروپونین I در نزدیکی زایمان در بارداری‌های طبیعی، غیر قابل شناسایی است و بعد از زایمان سزارین یا وازینال افزایش می‌یابد (Koscica، ۲۰۰۲؛ Shivers، ۱۹۹۹). البته نکته مهم این است که سطوح تروپونین I در زنان مبتلا به پره‌اکلاپسی در مقایسه با افراد با فشارخون نرمال، بالاتر است (Atalay، ۲۰۰۵؛ Yang، ۲۰۰۶). در زن بارداری که با درد قفسه‌سینه مراجعه می‌کند، برای تشخیص دیسکسیون خودبه‌خودی شریان کرونری، به شک قوی بالینی نیاز است (Godsi، ۲۰۱۶). در این شرایط، آنژیوگرافی کرونری به عنوان استاندارد طلایی تشخیص مطرح است و در صورتی که سندرم کرونری حاد (تعریف شده به عنوان انفارکتوس میوکارد یا آنزیم غیر پایدار) وجود داشته باشد، باید در وقت مقتضی انجام شود.

درمان انفارکتوس حاد میوکارد مشابه بیماران غیر باردار است (Pacheco، ۲۰۱۴). الگوریتم خلاصه رویکرد به درمان MI در طول بارداری در شکل ۶-۴۹ نمایش داده شده است. گزارش‌های متعددی موفقیت آنژیوپلاستی کرونری از راه پوست (از طریق لومن رگ) و تعبیه استنت را توصیف می‌کنند (Balmain، ۲۰۰۷؛ Duarte، ۲۰۱۱؛ Dwyer، ۲۰۰۵). همانگونه که در فصل ۴۷ شرح داده شد، ممکن است به احیای قلبی ریوی نیاز باشد. اگر انفارکتوس به صورت کافی بهبود یافته باشد، زایمان سزارین با توجه به اندیکاسیون‌های مامایی انجام می‌شود، و بی‌دردی اپیدورال برای وضع حمل مطلوب است (Esplin، ۱۹۹۹).

■ بارداری در زنانی که دارای سابقه بیماری‌های ایسکمیک قلب هستند

این که آیا بارداری پس از انفارکتوس میوکارد به صلاح است یا خیر، روشن نیست. بیماری‌های ایسکمیک قلب مشخصاً پیشرونده هستند و از آن جایی که این بیماری‌ها به طور معمول با دیابت و هیپرتانسیون همراه هستند، بارداری در اکثر این افراد،

عملکرد بطن‌ها مشاهده نشود، احتمالاً بارداری به خوبی تحمل خواهد شد. در زنانی که پیش از انجام بررسی‌های فوق باردار شده‌اند، انجام اکوکاردیوگرافی ضروری است. آزمون تحمل فعالیت^۱ گاه ممکن است اندیکاسیون پیدا کند. در ونتریکولوگرافی با رادیونوکلیدها، کمترین میزان اشعه به جنین می‌رسد.

منابع

- should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency cesarean section. *BJOG* 109:1406, 2002
- Basso SM, Greer LA, Middelkamp S, et al: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 141:e691S, 2012
- Bouchard LM, Connolly HM, Annamash NM, et al: Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 38:1728, 2001
- Reid E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: Has there been any progress made on pulmonary outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 30:256, 2009
- Rogers KA, Easterling TR, Raghu G: Management and outcome of pregnant women with interstitial and restrictive lung disease. *Am J Obstet Gynecol* 173:1007, 1995
- Snow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al: 2008 focused update incorporated into the ACA/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118(15):e523, 2008
- Bouhout I, Poirier N, Mazine A, et al: Cardiac, obstetric, and fetal outcomes during pregnancy after biological or mechanical aortic valve replacement. *Can J Cardiol* 30(7):801, 2014
- Boulé S, Ovarit L, Marquie C, et al: Pregnancy in women with and implantable cardioverter-defibrillator: is it safe? *Europace* 16(11):1587, 2014
- Bradley EA, Zaidi AN, Goldsmith P, et al: Major adverse maternal cardiovascular-related events in those with aortopathies. What should we expect? *Int J Cardiol* 177(1):229, 2014
- Brickner ME: Cardiovascular management in pregnancy: congenital heart disease. *Circulation* 130(3):273, 2014
- Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med* 342:256, 2000
- Broberg CS: Challenges and management issues in adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart* 102(9):720, 2016
- Brodsky M, Doria R, Allen B, et al: New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J* 123:933, 1992
- Bui AH, O'Gara PT, Economy KE, et al: Clinical problem-solving. A tight predicament. *N Engl J Med* 371(10):953, 2014
- Bulmann BD, Klingel K, Nábauer M, et al: High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 193:363, 2005
- Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV: Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 120(5):1029, 2012
- Canobbio MM, Morris CD, Graham TP, et al: Pregnancy outcomes after atrial repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 98:668, 2006
- Capeless EL, Clapp JF: Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1449, 1989
- Caruth JE, Mirvis SB, Brogan DR, et al: The electrocardiogram in normal pregnancy. *Am Heart J* 102:1075, 1981
- Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, et al: A cohort study of women with a Fontan circulation undergoing preconception counseling. *Heart* 102(27):534, 2016
- Caulin-Glaser T, Setaro JF: Pregnancy and cardiovascular disease. In Burrow GN, Duffy TP (eds): *Medical Complications During Pregnancy*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1999
- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS: Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 160:191, 2000
- Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD: Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg* 108:777, 2009
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1439, 1989
- Clark SL, Hankins GD: Preventing maternal death: 10 clinical diamonds. *Obstet Gynecol* 119:360, 2012
- Abdalla M, Mancini DM: Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol* 38(5):318, 2014
- Agir A, Bozyel S, Celikyurt U: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pregnancy. *Int Heart J* 55(4):372, 2014
- Aliaga L, Santiago FM, Marti J, et al: Right-sided endocarditis complicating an atrial septal defect. *Am J Med Sci* 325:282, 2003
- Altin FH, Yildiz O, Karacalilar M: Complete atrioventricular septal defects and pulmonary stenosis diagnosed in a 49-year-old woman after 10 uneventful births. *Tex Heart Inst J* 42(2):166, 2015
- Ambia AM, Morgan JL, Wilson KL, et al: Frequency and consequences of concentric hypertrophy in pregnant women with treated chronic hypertension. Abstract No. 808, *Am J Obstet Gynecol* 216:S463, 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123, September 2011, Reaffirmed 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120, June 2011, Reaffirmed 2016
- Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM: Marfan syndrome—diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 33:7, 2008
- Angeli F, Angeli E, Verdecchia P: Electrocardiographic changes in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Res* 37(11):973, 2014
- Arany Z, Elkayam U: Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 133(14):1397, 2016
- Armenti VT, Radoski JS, Moritz MJ, et al: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 121:30, 2002
- Aralay C, Erden G, Turhan T, et al: The effect of magnesium sulfate treatment on serum cardiac troponin I levels in preeclamptic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:617, 2005
- Badalian SS, Silverman RK, Aubry RH, et al: Twin pregnancy in a woman on long-term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension: a case report. *J Reprod Med* 45:149, 2000
- Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, et al: Pregnancy in women with corrected tetralogy of Fallot: occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J* 161:307, 2011
- Balmain S, McCullough CT, Love C, et al: Acute myocardial infarction during pregnancy successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 116:e85, 2007
- Bánhidó F, Ács N, Puhó EH, et al: Paroxysmal supraventricular tachycardia in pregnant women and birth outcomes of their children: a population-based study. *Am J Med Genet Part A* 167A(8):1779, 2015
- Barbaro G, di Lorenzo G, Grisorio B, et al: Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med* 339:1093, 1998
- Barnes EJ, Eben F, Patterson D: Direct current cardioversion during pregnancy

فصل ۵۰



هیپرتانسیون مزمن @khu_medical

جدی است که در دوران بارداری با آن برخورد می‌شود. این امر شگفت‌آور نیست، چرا که براساس مطالعه بررسی سلامت و تغذیه ملی (NHANES) از مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها (۲۰۱۱)، شیوع متوسط هیپرتانسیون در زنان ۱۸ تا ۳۹ ساله تقریباً ۷ درصد است.

میزان بروز هیپرتانسیون مزمن در دوران بارداری بسته به تحولات جوامع متغیر است. در مطالعه‌ای که بر روی بیش از ۵۶ میلیون زایمان از نمونه ملی بیماران انجام شد، ۱/۸ درصد تولدها در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن بوده‌اند (Bateman, ۲۰۱۲). در بیش از ۸۷۸۰۰۰ بارداری در آنالیز Medicaid، هیپرتانسیون مزمن در ۲/۳ درصد بارداری‌ها دیده می‌شود (Bateman, ۲۰۱۵). علی‌رغم شیوع بالای این اختلال درمان مطلوب بیماری به خوبی مطالعه نشده است. می‌دانیم که هیپرتانسیون مزمن معمولاً در اوایل بارداری بهبود می‌یابد. رفتار بیماری در ادامه بارداری متغیر است و ممکن است به طور غیر قابل پیش‌بینی پره‌اکلامپسی بر روی هیپرتانسیون سوار شود که خطر عوارض و مرگ‌ومیر مادری و پری‌ناتال را افزایش می‌دهد.

ملاحظات کلی

جهت تعریف هیپرتانسیون مزمن در ابتدا می‌بایست طیف فشارخون طبیعی مشخص شود. انجام این کار آسان نیست، چرا که حد طبیعی فشارخو نیز همانند سایر متغیرهای بیولوژیک چند ژنی در جهت‌های مختلف متفاوت است و در این طیف طبیعی هم تفاوت‌های گسترده‌ای میان افراد مختلف وجود دارد. به طور مثال، فشارخون نه تنها در نژادها و جنسیت‌های مختلف متفاوت

ملاحظات کلی

تشخیص و ارزیابی در دوران بارداری

اثرات نامطلوب بر روی بارداری

داروهای ضد فشارخون

درمان ضد فشارخون در بارداری

هیپرتانسیون تشدید شده در بارداری یا پره‌اکلامپسی

سوار شده

ارزیابی جنین

وضع حمل

مراقبت پس از زایمان

بخش کوچکی از زنانی که از نفرت مزمن رنج می‌برند، به اکلامپسی مبتلا هستند. در اغلب این افراد، کالبدشکافی وجود تغییرات کلیوی را نشان می‌دهد که معمولاً ناشی از نفرت حاد است، البته گاهی ممکن است بر روی یک روند مزمن سوار شود.

J. Whitridge Williams (1903)

در هنگام اولین چاپ کتاب مامایی ویلیامز، توجه کمی به تغییرات فشارخون (حتی هنگام "توکسمی"^۱) می‌شد. در آن زمان فشارخون مزمن به صورت "ناشی از سن" نامیده می‌شد و فرض بر این بود که فقط در اشخاص مسن دیده می‌شود (Lindheimer, ۲۰۱۵). در واقع، از هیپرتانسیون مزمن به خودی خود در کتاب ویلیامز ۱۹۰۳ نام برده نشده است (به جز بعضی اشارات به تغییرات مزمن آناتومیک کلیه که گاهی با اکلامپسی ارتباط دارند). هیپرتانسیون مزمن یکی از شایع‌ترین عوارض

این دستورالعمل‌ها را متوقف کرد و در عوض از کمیته مشترک (JNC 8) درخواست شد مروری بر پایه شواهد آرایه کند (James, ۲۰۱۴). یافته‌های مربوط به مراقبت از زنان جوان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن در جدول ۱-۵ خلاصه شده‌اند.

■ درمان و فواید آن در بزرگسالان غیرباردار

شواهد ثابت شده‌ای از فواید درمان در بزرگسالان سالم از جهات دیگر که به هیپرتانسیون پایدار مبتلا هستند وجود دارد. مطالعات مختلفی که ترکیب‌های متعدد داروهای ضد فشارخون را ارزیابی کرده‌اند با نتایج سودمندی انجام شده‌اند. نکته مهم این است که این کارآزمایی‌ها درمان تک‌دارویی را با رژیم‌های درمانی ترکیبی مقایسه کردند و همچنین فواید مختص به هر موقعیت را بررسی نمودند. اکثر این مطالعات پیامدهای قلبی عروقی را ارزیابی می‌کند اما بسیاری کاهش خطر وقایع عروق مغزی، نارسایی کلیوی و نرخ کلی مرگ‌ومیر را تأیید کردند. به دلیل این فواید بحث‌ناپذیر، JNC8 درمان نشان داده شده در جدول ۱-۵ را توصیه می‌کند.

بنابراین حتی در افزایش مختصر فشارخون که در جدول ۱-۵ نشان داده شده است، انجام مداخلات درمانی کاهنده فشارخون مفید هستند (گروه بررسی SPRINT, ۲۰۱۵). علاوه بر این واضح است که درمان ضد فشارخون در زنان غیرباردار سنین باروری که فشارخون دیاستولیک آنها به طور پایداری ≤ 90 میلی‌متر جیوه است، استاندارد تلقی می‌شود. با این حال آنچه نمی‌توان از این مشاهدات برداشت کرد، بهترین روش درمانی در زنانی که قصد باردار شدن دارند، زنانی که تحت درمان هستند و باردار می‌شوند یا زنانی که فشارخون مزمن آنها برای اولین بار طی بارداری تشخیص داده می‌شود است (August, ۲۰۱۵). در این زنان و گروه‌های مشابه، فواید و ایمنی استفاده از داروهای ضد فشارخون کمتر مشخص است که در ادامه بحث خواهد شد.

■ مشاوره پیش از بارداری

در حالت ایده‌آل زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن می‌بایست پیش از بارداری مورد مشاوره قرار گیرند. طول مدت هیپرتانسیون، شدت کنترل فشارخون و درمانی که بیمار دریافت می‌کند مشخص می‌گردند. وسایل اندازه‌گیری فشارخون در منزل می‌بایست از نظر دقت چک شوند. بیمارانی که به چندین دارو جهت کنترل فشارخون نیاز دارند یا بیمارانی که فشارخون آنها به

است، که فشارخون (به ویژه سیستولیک) با افزایش سن و وزن به طور مستقیمی افزایش پیدا می‌کند. به همین دلیل بزرگسالان طبیعی طیف گسترده‌ای از فشارخون دارند که در مورد افراد مبتلا به هیپرتانسیون مزمن نیز صادق است. و نهایتاً اندازه‌گیری فشارخون در حالت استراحت، منعکس کننده فعالیت‌های روزانه نمی‌باشد.

پس از در نظر گرفتن متغیرهای فوق، یکی از ملاحظات مهم در هر جمعیتی، شناسایی خطرات هیپرتانسیون مزمن است. هیپرتانسیون مزمن، مهم‌ترین عامل مرگ و عامل نزدیک به ۱۵ درصد مرگ‌ومیرها در سراسر دنیا می‌باشد. در حدود ۶۵ میلیون آمریکایی دچار هیپرتانسیون هستند و همزمان با همه‌گیری چاقی، بر تعدادش افزوده می‌شود (Kotchan, ۲۰۱۵). هیپرتانسیون به خودی خود بر خطر بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری کرونری قلب، نارسایی احتقانی قلب، سکته مغزی، نارسایی کلیه، و بیماری شریانی محیطی می‌افزاید (Forouzanfar, ۲۰۱۷).

■ تعریف و طبقه‌بندی

به دلایل ذکر شده منطقی به نظر می‌رسد که هیپرتانسیون مزمن را به صورت سطحی از فشارخون پایدار که با افزایش پیامدهای نامطلوب حاد یا طولانی‌مدت همراه است تعریف نمود. بر این اساس، بیشتر افراد فشارخون $140/90$ mmHg را به عنوان بالاترین حد طبیعی مقادیر فشارخون در نظر می‌گیرند. اما در ایالات متحده این مقادیر عمدتاً براساس جداولی که با توجه به داده‌های مربوط به بزرگسالان مذکر سفیدپوست از شرکت‌های بیمه عمر ایجاد شده بودند تعیین می‌گردد. این «مقادیر طبیعی» عوامل دخیلی نظری قومیت و جنسیت و عوامل مهم دیگر را در نظر بگیرند. به طور مثال اهمیت نژاد توسط Kotchen (۲۰۱۵) مورد تأکید قرار گرفت که آمارهای مربوط به ۶۵ میلیون فرد بزرگسال آمریکایی را ذکر کرده است. در این مطالعه نرخ بروز هیپرتانسیون (که به صورت فشارخون $140/90$ میلی‌متر جیوه تعریف می‌شد) در افراد سیاه‌پوست ۳۴ درصد، در افراد سفیدپوست ۲۹ درصد و در آمریکایی‌های مکزیکی تبار ۲۱ درصد بود.

به مدت چندین سال دستورالعمل‌های مربوط به تشخیص طبقه‌بندی و درمان هیپرتانسیون توسط کمیته ملی مشترک منتشر می‌شد. در سال ۲۰۰۸ انستیتوی ملی قلب، ریه و خون

جدول ۵۰-۱. کمیته ملی مشترک ۸ (JNC8) - دستورالعمل‌ها و توصیه‌های مربوط به هیپرتانسیون مزمن در سال ۲۰۱۴

توصیه‌های بر پایه شواهد از کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده به تعاریف هیپرتانسیون و پره هیپرتانسیون پرداخته شده است. اصلاحات سبک زندگی براساس کارگروه سبک زندگی (Eckel, ۲۰۱۳). توصیه به انتخاب از میان چهارگروه دارویی اختصاصی: مهارکننده‌های مبدل آنژیوتانسین (ACE-I)، مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB)، مهارکننده‌های کانال کلسیمی یا دیورتیک‌ها: جمعیت عمومی زیر ۶۰ سال: درمان دارویی را جهت کاهش فشار دیاستولیک به ۹۰ میلی‌متر جیوه و کمتر و فشار سیستولیک به ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و کمتر آغاز کنید. دیابتی‌ها: فشارخون کمتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بیماری مزمن کلیه: فشارخون کمتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه. جهت بهبود پیامدها داروهای ACE-I یا ARB را به درمان اضافه کنید. جمعیت عمومی غیر سیاه‌پوست: درمان اولیه می‌بایست شامل دیورتیک تیازیدی، مهارکننده کانال کلسیمی، ACE-I یا ARB باشد. جمعیت عمومی سیاه‌پوست: درمان اولیه ضد فشارخون می‌بایست شامل دیورتیک تیازیدی یا مهارکننده کانال کلسیمی باشد. بیمار را به صورت ماهانه ارزیابی کنید و پس از ۱ ماه در صورتی که به اهداف درمانی نرسیده باشید، دوز داروی اولیه را اضافه کنید یا یک داروی دیگر به درمان بیافزایید. در صورت عدم مشاهده پاسخ، دوز هر یک از داروها را اضافه کنید یا یک داروی سوم را به رژیم درمانی بیافزایید. سپس در صورت عدم مشاهده پاسخ درمانی، بیمار را به متخصص فشارخون ارجاع دهید.

می‌یابد (فصل ۵۳).

با وجود اینکه از نظر بسیاری از متخصصین بارداری در زنان مبتلا به هیپرتانسیون شدید و با کنترل ضعیف ممنوع است، اما اجماع کلی در این باره وجود ندارد. قطعاً بارداری در زنانی که علی‌رغم درمان فشارخون دیاستولیک پایدار ≤ 110 میلی‌متر جیوه دارند، زنانی که به چندین داروی ضد فشارخون نیاز دارند یا زنانی که کراتینین سرم آنها $< 2 \text{ mg/dL}$ است یا سابقه بروز وقایع عروق مغزی، انفارکتوس میوکارد یا نارسایی قلبی دارند باید با توجه به خطرات قابل توجه برای خودشان و پیامد بارداریشان، تحت مشاوره قرار گیرند.

تشخیص و ارزیابی در دوران بارداری

طبقه‌بندی اختلالات هیپرتانسیونی که در بارداری رخ می‌دهند در فصل ۴۰ آورده شده است. در صورتی که هیپرتانسیون پیش از بارداری وجود داشته باشد یا قبل از هفته ۲۰ بارداری تشخیص داده شود، زن باردار به هیپرتانسیون مزمن مبتلاست. شواهد همچنین از این موضوع حمایت می‌کنند که مرحله قبل از

خوبی کنترل نمی‌شود در معرض خطر بیشتری برای پیامدهای نامطلوب بارداری قرار دارند. سلامت عمومی، فعالیت‌های روزانه و عادات غذایی نیز همان‌طور که در جدول ۲-۵۰ نشان داده شده است ارزیابی می‌شوند.

در زنانی که به مدت بیش از ۵ سال مبتلا به هیپرتانسیون بوده‌اند یا در زنان دیابتی می‌بایست عملکرد قلبی عروقی و کلیوی ارزیابی شود (August, ۲۰۱۵; Gainer, ۲۰۰۵). زنانی که شواهد اختلال عملکرد ارگانی دارند یا افرادی که به وقایع نامطلوبی نظیر حوادث عروق مغزی، آریتمی‌ها، نارسایی بطنی یا انفارکتوس میوکارد مبتلا شده‌اند، خطر عود یا تشدید در طول بارداری به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. عملکرد کلیوی از طریق اندازه‌گیری کراتینین سرم ارزیابی می‌شود و در صورتی که نسبت لحظه‌ای پروتئین / کراتینین ادرار به طور غیرطبیعی بالا (> 0.3) باشد، پروتئینوری به صورت کمی توسط جمع‌آوری ۲۴ ساعته ادرار اندازه‌گیری می‌شود (Hladunewich, ۲۰۱۱; Kuper, ۲۰۱۶; Morgan, ۲۰۱۶a). کارگروه گزارش فشارخون بالا در بارداری (۲۰۰۰) در انستیتوی ملی قلب، ریه و خون به این نتیجه رسیده است که در سطوح کراتینین سرم بالاتر از $1/4 \text{ mg/dL}$ خطر از دست دادن جنین و افت تسریع شده عملکرد کلیه افزایش

جدول ۲-۵۰. اصلاحات سبک زندگی در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون

کاهش وزن

استفاده از رژیم غذایی با تأکید مصرف سبزیجات، میوه‌ها و غلات کامل، مصرف محصولات لبنی کم چرب، ماهی‌ها، سبزی خوردن، روغن گیاهی غیر استوایی و مغزها، مصرف مواد قندی و گوشت قرمز محدود شود (به طور مثال الگوی تغذیه‌ای DASH، الگوی غذایی USDA یا رژیم غذایی AHA).

کاهش مصرف سدیم: روزانه بیش از ۲۴۰۰ میلی‌گرم سدیم مصرف نشود؛ ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز مناسب است. انجام فعالیت فیزیکی هوازی ۳ تا ۴ جلسه در هفته که در هر جلسه به طور متوسط ۴۰ دقیقه طول کشیده و شامل فعالیت فیزیکی با شدت متوسط تا شدید باشد.

تعدیل مصرف الکل

AHA: انجمن قلب آمریکا؛ DASH، رویکردهای تغذیه‌ای جهت متوقف کردن هیپرتانسیون؛ USDA: دیارتمان کشاورزی ایالات متحده.

ژن‌های کاندید برای پره‌اکلامپسی و هیپرتانسیون مزمن شناسایی شده‌اند (Cowley، ۲۰۰۶؛ Ward، ۲۰۱۵).

سندرم متابولیک مجموعه بالینی شامل هیپرتانسیون، افزایش قندخون، افزایش چربی در کمر، و سطوح غیر طبیعی کلسترول یا تری‌گلیسرید می‌باشد. این سندرم به عنوان شاخص خطری برای سوار شدن پره‌اکلامپسی و افزایش فشارخون بعد از زایمان است (Jeyabalan، ۲۰۱۵؛ Spaan، ۲۰۱۲). این امر شگفت‌آور نیست، چرا که چاقی خطر هیپرتانسیون را ۱۰ برابر افزایش می‌دهد و عامل مستعدکننده مهمی برای هیپرتانسیون مزمن محسوب می‌شود (فصل ۴۸). علاوه بر این زنان چاق به احتمال بیشتری دچار پره‌اکلامپسی سوار شده می‌شوند. دیابت هم‌چنین در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن شایع‌تر است و تعامل آن با چاقی و پره‌اکلامپسی قابل توجه است (Leon، ۲۰۱۶). در مطالعه ذکر شده در بالا بر روی نمونه‌های بستری سرتاسر کشور، شایع‌ترین کوموربیدیت‌های مرتبط با هیپرتانسیون مزمن عبارت بودند از دیابت بارداری (۶/۶ درصد)، اختلالات تیروئیدی (۴/۱ درصد) و بیماری کلاژن واسکولار (۰/۶ درصد) (Bateman، ۲۰۱۲). کوموربیدیت‌های مشابهی توسط Cruz و همکاران (۲۰۱۱) گزارش شده‌اند.

■ اثرات بارداری بر روی هیپرتانسیون مزمن

در اکثر زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، فشارخون در اوایل بارداری افت می‌کند؛ در سه ماهه سوم، فشارخون مجدداً افزایش

هیپرتانسیون^۱ ممکن است منجر به پیامدهای نامطلوبی مشابه پیامدهای ناشی از هیپرتانسیون مزمن شود (Rosner، ۲۰۱۷). در برخی از زنان که به هیپرتانسیون مزمن آشکار مبتلا نیستند، سابقه مکرر ابتلا به هیپرتانسیون بارداری با یا بدون سندرم پره‌اکلامپسی وجود دارد. هر یک از اینها مارکر خطر ابتلا به هیپرتانسیون مزمن نهفته است که به خصوص در مورد پره‌اکلامپسی و به ویژه پره‌اکلامپسی با شروع زودرس صادق است. هیپرتانسیون بارداری از بسیاری جهات مشابه دیابت بارداری است چرا که این زنان دیابتز هایپرتانسیون مزمن دارند که وراثت نقش عمده‌ای در آن ایفا می‌کند (فصل ۴۰).

علل ثانویه هیپرتانسیون علی‌رغم اینکه ناشی‌اند، اما در این زنان محتمل هستند. بنابراین می‌بایست به بیماری‌های زمینه‌ای نظیر فتوکروموسایتوم، بیماری بافت هم‌بندی، سندرم کوشینگ، بیماری مزمن کلیه و علل مختلف دیگری توجه شود. با این حال بسیاری از زنان بارداری که از قبل به هیپرتانسیون مبتلا بوده‌اند، بیماری بدون عارضه‌ای خواهند داشت.

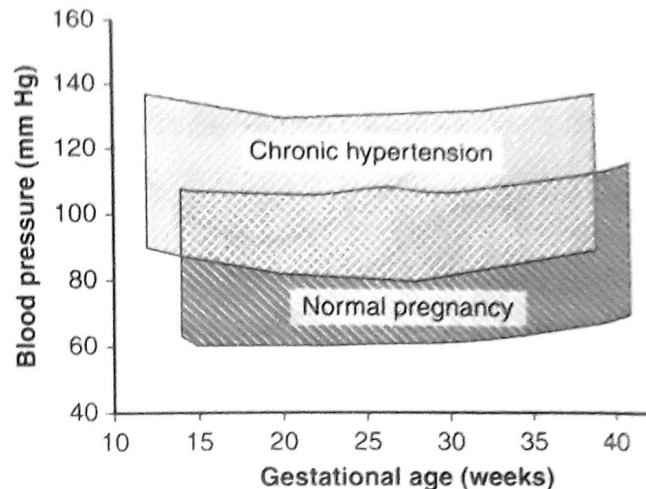
■ عوامل خطر مرتبط

عوامل مختلفی احتمال ابتلای زنان باردار به هیپرتانسیون مزمن را افزایش می‌دهند. سه عامل خطری که بیش از همه ذکر می‌شوند عبارتند از قومیت، چاقی و دیابت. همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد میزان بروز هیپرتانسیون مزمن در زنان سیاه‌پوست بیشترین مقدار و در زنان سفیدپوست و آمریکایی‌تبار کمترین مقدار را به خود اختصاص می‌دهد (Kotchen، ۲۰۱۵). علاوه بر این، صدها فوتیپ مرتبط با فشارخون و نواحی ژنومی از جمله

جدول ۳-۵۰. برخی از اثرات نامطلوب هیپرتانسیون مادر بر روی پیامدهای مادری و پری‌ناتال

| مادری | پری‌ناتال |
|---------------------------|----------------|
| پره‌اکلامپسی سوار شده | مرگ جنین |
| سندرم HELLP | محدودیت رشد |
| دکولمان جفت | زایمان پره‌ترم |
| سکته مغزی | مرگ نوزاد |
| آسیب حاد کلیه | عوارض نوزاد |
| نارسایی قلب | |
| کاردیومیوپاتی هایپرتانسیو | |
| انفارکتوس میوکارد | |
| مرگ مادر | |

HELLP: همولیز، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی، شمارش پایین پلاکتی



تصویر ۱-۵۰. فشارخون متوسط سیستولیک و دیاستولیک در ۱۰۷ زن باردار مبتلا به هیپرتانسیون مزمن درمان نشده (زرد) در مقایسه با فشارخون متوسط ۴۵۸۹ زن باردار نولی‌پار سالم (آبی).

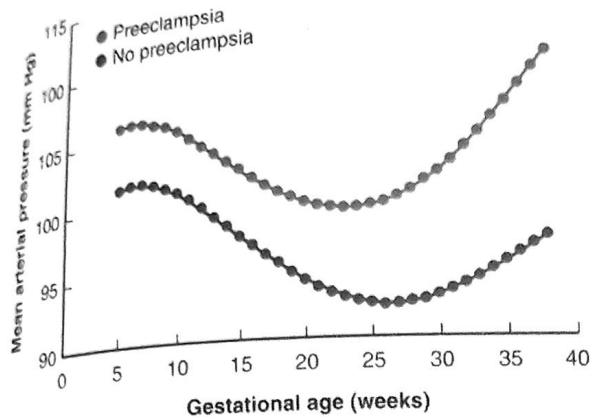
■ عوارض و مرگ‌ومیر مادران

اکثر مادرانی که تحت درمان تک‌دارویی قرار گرفته و فشارخون آنها پیش از بارداری به خوبی کنترل شده است، در دوران حاملگی به مشکلی بر نمی‌خورند. با این حال، حتی این افراد نیز در معرض پیامدهای نامطلوب قرار دارند. عوارض در صورت وجود هیپرتانسیون زمینه‌ای شدید به به خصوص به همراه آسیب ثبت شده ارگان‌نهایی محتمل‌تر هستند (Czeizel, ۲۰۱۱؛ Odibo, ۲۰۱۳؛ Gilbert و همکاران (۲۰۰۷) در مطالعه‌ای بر روی پیامدهای بارداری در تقریباً ۳۰/۰۰۰ زن مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، افزایش قابل توجه موربیدیتة مادری شامل سکته مغزی، ادم ریوی و نارسایی کلیه را گزارش کردند. این مشاهدات در گزارش نمونه ملی بیماران که توسط Bateman و همکاران (۲۰۱۲) انجام شد تأیید گردید. عوارض هایپرتانسیو شامل سکته مغزی (۲/۷ در هر ۱۰۰۰ زایمان)، نارسایی حاد کلیه (۵/۹ در هر ۱۰۰۰ زایمان)، ادم ریوی (۱/۵ در هر ۱۰۰۰ زایمان)، تهویه مکانیکی (۳/۸ در هر ۱۰۰۰ زایمان) و مرگ‌ومیر مادران در منزل (۰/۴ در هر ۱۰۰۰ زایمان) بود. نقش هایپرتانسیون در سکته‌های مغزی مرتبط با بارداری در فصل ۶۰ و در کاردیومیوپاتی هایپرتانسیو دوران نفاس ایدیوپاتیک یا ناشی از هایپرتانسیون در فصل ۴۹ مورد بحث قرار گرفته است. تشدید هایپرتانسیون در دوران بارداری می‌تواند ناشی از

می‌یابد (تصویر ۱-۵۰). طبق تحقیقات Tiihonen و همکاران وی (۲۰۰۷)، در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، مقاومت عروقی به طور پایدار افزایش یافته و احتمالاً میزان افزایش حجم داخل عروقی کاهش می‌یابد. شکی نیست که در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، عوارض نامطلوب تا حد زیادی به سوارشدن پره‌اکلامپسی بستگی دارد. Hibbard و همکاران وی (۲۰۰۵، ۲۰۱۵) مشاهده کردند که در صورت سوارشدن پره‌اکلامپسی، خصوصیات مکانیکی شریان‌ها برجسته‌تر می‌گردند.

اثرات نامطلوب بر روی بارداری

هیپرتانسیون مزمن با پیامدهای نامطلوب متعدد مادری و پری‌ناتال مرتبط است که در جدول ۳-۵۰ آورده شده‌اند. تم تکرارشونده این است که این پیامدها ارتباط مستقیمی با شدت و مدت هایپرتانسیون پیش از بارداری و اینکه آیا پره‌اکلامپسی سوار شده به ویژه در اوایل بارداری ایجاد شود یا خیر دارند. در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن خفیف، پیامدها به سطح فشارخون در طول بارداری نیز مرتبط‌اند. البته در حال حاضر، همانگونه که در مباحث بعدی، شرح داده خواهد شد، فرتی برای کنترل "شدید" فشارخون مزمن در طول بارداری در مقابل کنترل "با شدت کمتر" ثابت نشده است (Magee, ۲۰۱۵).



تصویر ۲-۵ تغییرات فشارخون در زنان دچار هیپرتانسیون مزمن درمان شده با و بدون پره‌اکلامپسی. متوسط فشار مادری (MAPs) در ابتدا ($P=0.002$) و در طول بارداری ($P<0.001$) در هر گروه تفاوت قابل توجهی دارد تفاوت حداقل MAP در پره‌اکلامپسی سوار شده (بازه اطمینان ۹۵٪، ۲۴/۱-۲۲/۵) در مقابل افرادی که دچار پره‌اکلامپسی نبودند (بازه اطمینان ۹۵٪، ۲۷/۶-۲۲/۵) قابل توجه است (۳/۱ هفته، بازه اطمینان ۹۵٪، ۴/۳-۲/۳).

پره‌اکلامپسی سوار شده را شناسایی کردند. این میزان در مطالعه پایگاه داده کالیفرنیا، ۲۹ درصد گزارش شد (Yanit, ۲۰۱۲). و زنانی که هیپرتانسیون در آنها به حدی شدید شود که در طول بارداری نیاز به درمان ضد فشارخون داشته باشد، احتمال سوار شدن پره‌اکلامپسی بسیار بیشتر است (Morgan, ۲۰۱۶a). در صورت وجود پروتئینوری پایه، این احتمال خطر بیشتر هم می‌شود. در نهایت، همانطور که در تصویر ۲-۵ نشان داده شده است، زنان دچار هیپرتانسیون مزمن، که در آینده دچار سوار شدن پره‌اکلامپسی شدید می‌شوند، فشارخون اولیه بالاتری دارند که زودتر از زنانی که دچار بیماری شدید نیستند، آشکار می‌شود. تا به امروز تست‌های پیش‌آگهی و پیش‌بینی‌کننده پره‌اکلامپسی سوار شده در بالین نامیدکننده بوده‌اند (Condo-Agudelo, ۲۰۱۵). به طور مثال Di Lorenzo و همکاران (۲۰۱۲) مارکرهای سرمی سندرم داون را مطالعه کردند و حساسیت ۶۰ درصدی به همراه نرخ مثبت کاذب ۲۰ درصدی را گزارش نمودند. با استفاده از فاکتورهای ضد آنژیوتنر جهت افتراق میان هیپرتانسیون مزمن، هیپرتانسیون بارداری و

هیپرتانسیون بارداری یا سوار شدن پره‌اکلامپسی باشد. در هر دو حالت فشارخون ممکن است به طور خطرناکی افزایش یابد. همان‌طور که Clark و Hankins (۲۰۱۲) تأکید کرده‌اند، فشارخون سیستولیک $\leq 160 \text{ mmHg}$ یا فشارخون دیاستولیک $\leq 110 \text{ mmHg}$ به سرعت سبب ایجاد نارسایی کلیوی یا قلبی ریوی یا خونریزی مغزی می‌شوند. در صورت سوار شدن پره‌اکلامپسی شدید یا اکلامپسی، پیش‌آگهی مادر ضعیف است، مگر در صورتی که بارداری ختم شود. دکولمان جفت عارضه‌ای شایع و جدی است (فصل ۴۱). علاوه بر نارسایی هایپرتانسیو قلبی که در بالا ذکر شد، دایسکسیون آئورت توسط Weissman-Brenner و همکاران (۲۰۰۴) توصیف شده است که در فصل ۴۹ مورد بحث قرار گرفته است.

هیپرتانسیون مزمن با افزایش پنج برابری خطر مرگ مادران مرتبط دانسته شده است (Gilbert, ۲۰۰۷). در گزارش Creanga و همکاران (۲۰۱۵) بر روی ۳۳۵۸ مرگ مرتبط با بارداری در ایالات متحده بین سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۰ بر این قضیه تأکید شده است. اختلالات هایپرتانسیو شامل هیپرتانسیون مزمن و سندرم پره‌اکلامپسی مسئول ۹/۴ درصد این مرگ‌ها بودند. بی‌شک علل دیگر برای مرگ مادران وجود داشتند که عبارت بودند از اختلالات قلبی عروقی (۱۴/۶ درصد)، اختلالات عروق مغزی (۶/۲ درصد) و کاردیومیوپاتی (۱۱/۸ درصد). Moodley (۲۰۰۷) در مطالعه خود بر روی ۳۴۰۶ مرگ مادری در آفریقای جنوبی نتایج مشابهی را گزارش کرد.

■ سوار شدن پره‌اکلامپسی

از آنجایی که در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، هیچ‌گونه تعریف دقیقی در رابطه با سوار شدن پره‌اکلامپسی وجود ندارد، نرخ بروز گزارش شده بین ۱۳ تا ۴۰ درصد متغیر است (ACOG, ۲۰۱۳; Bramham, ۲۰۱۶; Kim, ۲۰۱۶b; Moussa, ۲۰۱۷). خطر ابتلا ارتباط مستقیمی با شدت هیپرتانسیون زمینه‌ای دارد. August و همکاران (۲۰۱۵) بیان کرده‌اند که علت این امر می‌تواند شباهت‌های موجود در اختلالات متابولیک، بیوشیمیایی، و ژنتیک باشد. به عنوان مثال، احتمال سوار شدن پره‌اکلامپسی مستقیماً با شدت هیپرتانسیون پایه در ارتباط است (Ankumah, ۲۰۱۴; Morgan, ۲۰۱۶b). در کارآزمایی شبکه واحدهای طبی مادری - جنینی (MFMU), Caritis و همکارانش (۱۹۹۸)، در ۲۵ درصد زنان باردار دچار هیپرتانسیون،

مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. Spinnato و همکاران وی (۲۰۰۷) به صورت تصادفی ۳۱۱ زن مبتلا به هیپرتانسیون مزمن را به دو گروه تقسیم نمودند. گروهی تحت درمان آنتی‌اکسیدان با ویتامین‌های C و E قرار گرفته و به گروه دیگر دارونما داده شد؛ نرخ بروز پره‌اکلامپسی در هر دو گروه مشابه بود (۱۷ درصد در مقابل ۲۰ درصد).

■ دکولمان جفت

هیچ شکي وجود ندارد که هیپرتانسیون مزمن خطر جدا شدن زودرس جفت را ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌دهد. به‌طور کلی میزان جدا شدن زودرس جفت، ۱ مورد به ازای هر ۲۰۰ تا ۳۰۰ بارداری است. در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، این میزان با افزایش قابل توجه به ۱ مورد در هر ۶۰ تا ۱۲۰ بارداری می‌رسد (Ankumah, Cruz, Magee, ۲۰۱۱؛ ۲۰۱۵). در زنان سیگاری، این خطر بیش از پیش افزایش می‌یابد. اکثر موارد دکولمان در زنان مبتلا به هیپرتانسیون بارداری تشدیدشونده یا پره‌اکلامپسی سوار شده رخ می‌دهند. بیشترین خطر در هیپرتانسیون شدید وجود دارد و Vigil-De Gracia و همکاران وی (۲۰۰۴) میزان دکولمان جفت را ۸/۴ درصد گزارش نمودند. Nilsen و همکاران وی (۲۰۰۸) با بررسی دفتر ثبت موالید نروژ دریافتند که در صورت دریافت اسید فولیک، میزان دکولمان جفت در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن اندکی کاهش می‌یابد.

■ عوارض و مرگومیر پری‌ناتال

میزان تقریباً تمام پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن در مقایسه با گروه شاهد بیشتر است. همان‌طور که انتظار می‌رود، اساساً در میان کل گروه زنان دچار افزایش فشارخون، افرادی که دچار پره‌اکلامپسی شدند در مقایسه با افرادی که مبتلا به پره‌اکلامپسی نیستند، میزان عوارض نامطلوب بیشتری مشاهده می‌شود. همان‌گونه که در تصویر ۳-۵ مشاهده می‌کنید، با افزایش فشارخون، میزان پیامدهای نامطلوب به صورت نموی افزایش می‌یابد. شواهد همچنین از این موضوع حمایت می‌کند که فشارخون مزمن (درمان شده یا درمان نشده) با ناهنجاری‌های مادرزادی در ارتباط است. Bateman و همکاران (۲۰۱۵) در بررسی Medicaid که قبلاً از آن نام بردیم، افزایش میزان خطر ناهنجاری‌های شدید مادرزادی را (به خصوص نقایص قلبی) گزارش کردند. علاوه بر این،

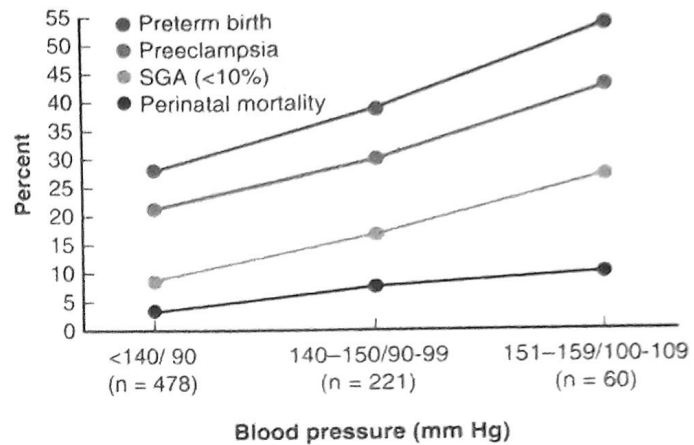
پره‌اکلامپسی نتایج مشابهی دیده شد (Costa, ۲۰۱۶؛ Sibai, ۲۰۰۸). طبق نظر Anton و همکاران (۲۰۱۳) آرایه‌های ریز RNA به عنوان پیش‌گویی‌کننده هیپرتانسیون مرتبط با بارداری ارزشمند هستند.

پیشگیری

کارآزمایی‌های انجام شده بر روی تأثیر داروهای مختلف در پیشگیری از بروز پره‌اکلامپسی در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن به طور کلی ناامیدکننده بوده‌اند و با مزایای کم یا بدون مزایا همراه بودند. اغلب آسپرین با دوز پایین مورد ارزیابی قرار گرفته است (Mol, ۲۰۱۶؛ Staff, ۲۰۱۵). در مطالعه شبکه MFMU توسط Caritis (۱۹۹۸) که قبلاً به آن اشاره شد، میزان شیوع سوار شدن پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد جنین، یا هر دو در زنانی که آسپرین با دوز کم دریافت کرده بودند مشابه زنانی بود که دارونما مصرف کرده بودند. با استفاده از همان پایگاه داده، Moore و همکاران (۲۰۱۵) یافتند که تجویز زود هنگام آسپرین با دوز پایین در زنان دچار هیپرتانسیون مزمن (زودتر از هفته ۱۷ بارداری) منجر به کاهش قابل توجه ۴۱ درصدی فراوانی پره‌اکلامپسی سوار شده می‌شود (۱۸ در مقابل ۳۱ درصد). با این حال Duley (۲۰۰۷) و Meads (۲۰۰۸) و همکارانشان در بررسی‌های خود بر روی پایگاه اطلاعاتی Cochrane به این نتیجه رسیدند که تجویز دوزهای پایین آسپرین در زنان پرخطر سودمند است. Askie و همکاران وی (۲۰۰۷) با انجام یک متاآنالیز، مزایای متوسطی را متعاقب تجویز آسپرین گزارش نمودند. در یک بررسی ثانویه، Poon و همکاران (۲۰۱۷) ذکر کردند که آسپرین برای کاهش بروز پره‌اکلامپسی زودرس مؤثر نبوده است.

گروه ضربتی خدمات پیش‌گیرانه ایالات متحده پیشنهاد می‌کند که در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن که در خطر بالای پره‌اکلامپسی قرار دارند (Henderson, ۲۰۱۴) درمان با آسپرین با دوز کم انجام شود. کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶b)، توصیه می‌کند که آسپرین ۸۱mg را بین هفته‌های ۱۲ و ۱۸ شروع کرده و تا قبل از وضع حمل ادامه داد (۲۰۱۶b). علاوه بر هیپرتانسیون مزمن اندیکاسیون‌های پروفیلاکسی آسپرین در افراد با ریسک بالای پره‌اکلامپسی عبارت است از سابقه پره‌اکلامپسی، بارداری چندقلویی، دیابت، بیماری کلیوی، و بیماری خود ایمنی.

آنتی‌اکسیدان‌هایی که از پره‌اکلامپسی پیشگیری می‌کنند



تصویر ۳-۵۰ فراوانی پیامدهای خاص نامطلوب مادری و پری‌ناتال در دسته‌بندی فشارخون در زنان مبتلا به افزایش فشارخون خفیف مزمن.

افزایش فشارخون شدید با آترزی یا تنگی مری در ارتباط بوده است (Banhyd, ۲۰۱۱؛ Van Gelder, ۲۰۱۵).

در اکثر گزارشات نرخ مرده‌زایی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (فصل ۳۵). نرخ مرده‌زایی در مطالعه نمونه کشوری بیماران ۱۵/۱ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ تولد بود (Bateman, ۲۰۱۲) که با نرخ ۱۸ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ بارداری در مطالعه انجام شده در نروژ توسط Ahmad و همکاران (۲۰۱۲) و همچنین با نرخ ۲۴ در هر ۱۰۰۰ تولد در مطالعه شبکه‌ای انجام شده توسط Ankumah و همکاران همخوانی داشت. به دلیل زایمان پره‌ترم، محدودیت رشد جنین یا هر دو، تولد نوزادان با وزن پایین شایع است (تصویر ۳-۵۰ را ببینید). در مطالعه انجام شده در کالیفرنیا یک‌چهارم جنین‌ها به صورت پره‌ترم به دنیا آمدند (Yanit, ۲۰۱۲).

این مطالعه و سایر مطالعات افزایش خطر محدودیت رشد جنین را تصدیق می‌کنند و میزان بروز متوسط آن ۲۰ درصد است. Zetterström و همکاران (۲۰۰۶) افزایش ۲/۴ برابری خطر محدودیت رشد جنین را در ۲۷۵۴ زن سونودی مبتلا به هیپرتانسیون مزمن در مقایسه با زنان با فشارخون طبیعی گزارش کردند. Broekhuijsen و همکاران (۲۰۱۲) افزایش ۱/۳ برابری خطر محدودیت رشد جنین را در ۱۶۰۹ زن نولی‌پار هلندی مبتلا به هیپرتانسیون مزمن در مقایسه با گروه کنترل بدون فشارخون بالا گزارش نمودند. بروز اختلال رشد جنین در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن که دچار پره‌اکلامپسی سوار شده می‌شوند

مختل‌تر است. Chappell و همکاران (۲۰۰۸) در مطالعه‌ای میزان بروز محدودیت رشد جنین را در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی سوار شده ۵۰ درصد گزارش کردند که این مقدار در زنانی که به پره‌اکلامپسی مبتلا نبودند تنها ۲۱ درصد بود. از آنجایی که هیپرتانسیون تشدید شونده اغلب زایمان پیش از موعد را الزامی می‌کند، نهایتاً، در زنانی که فشارخونشان به اندازه‌ای بالاست که مجبور به درمان دارویی می‌شوند، بروز محدودیت رشد جنینی تا درجهٔ وزن تولد \geq صدک سوم، ۱۱ درصد گزارش شد (Morgan, ۲۰۱۶a). به همین علت، نرخ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در نوزادان متولد شده از این زنان بالاتر است. تمامی اثرات نامطلوب پری‌ناتال فشارخون مزمن که ذکر شد به افزایش نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال که در بارداری‌های همراه با هیپرتانسیون مزمن در مقایسه با بارداری‌های زنان با فشارخون طبیعی ۳ تا ۴ برابر بالاتر است می‌انجامد (ACOG, ۲۰۱۳). مطالعه شبکه‌ای نشان داده شده در تصویر ۳-۵۰، نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال در هیپرتانسیون خفیف ۳۱ در هر ۱۰۰۰ مورد، در بیماری متوسط ۷۲ در هر ۱۰۰۰ مورد و ۱۰۰ در هر ۱۰۰۰ مبتلا به هیپرتانسیون مزمن شدید بود (Ankumah, ۲۰۱۴). همچنین در مطالعه‌ای در بیمارستان پارکلند توسط Morgan (۲۰۱۶a)، میزان مرگ‌ومیر پری‌ناتال در زنانی که تحت درمان هیپرتانسیون مزمن قرار گرفتند، ۳۲ در هر ۱۰۰۰ تولد بود. مجدداً همان‌طور که انتظار می‌رود بیشترین نرخ بروز در زنانی است که دچار پره‌اکلامپسی سوار شده می‌شوند که این خطر در آنها دو برابر شده و از ۴ درصد به ۸ درصد می‌رسد. در صورتی که دیابت نیز همراه هیپرتانسیون مزمن وجود داشته باشد، نرخ زایمان پره‌ترم، محدودیت رشد جنین و مرگ‌ومیر پری‌ناتال حتی به میزان بیشتری افزایش می‌یابد (Gonzalez-Gonzalez, ۲۰۰۸؛ Yanit, ۲۰۱۲).

درمان در دوران بارداری

در دوران بارداری، تشخیص هیپرتانسیون مزمن بایستی مورد تأیید قرار گیرد. کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۳) توصیه می‌کند که قبل از شروع درمان ضد فشارخون، برای رد کردن موارد مشکوک به هیپرتانسیون روپوش سفید، از پایش سرپایی استفاده شود. هدف درمان، کاهش پیامدهای نامطلوب مادری و جنینی که مورد بحث قرار گرفتند است. درمان در راستای پیشگیری از

انواع رایج مهارکننده‌های α/β -آدرنرژیک است. برخی از داروهای مهارکننده آدرنرژیک به صورت مرکزی و با کاهش خروجی سمپاتیک و کاهش جنرالیزه تون عروق عمل می‌کنند. از جمله این داروها می‌توان به کلونیدین و α -متیل دوبا اشاره کرد. رایج‌ترین داروهایی که در دوران بارداری جهت درمان هیپرتانسیون تجویز می‌شوند عبارتند از متیل‌دوبا و مهارکننده‌های گیرنده‌های β -آدرنرژیک یا α/β -آدرنرژیک مثل لابتالول.

مسدودکننده‌های کانال‌های کلسیم

این داروها براساس تغییراتی که در ورود کلسیم به داخل سلول‌ها می‌دهند و نیز برحسب تداخل با جایگاه‌های اتصال موجود بر روی کانال‌های کلسیمی ولتاژی، به سه گروه تقسیم می‌شوند. از جمله این داروها می‌توان به نیفدپین (نوعی دی‌هیدروپیریدین) و وراپامیل (یکی از مشتقات آمینی فنیل آلکیل) اشاره نمود. این داروها دارای اثرات اینوتروپیک منفی بوده و از این رو می‌توانند باعث وخیم‌تر شدن اختلال عملکرد بطن‌ها و نارسایی احتقانی قلب شوند. این داروها در تئوری ممکن است عملکرد منیزیم سولفات که جهت نوروپروفیلاکسی در اکلامپسی تجویز می‌شود را تقویت کند. تجارب منتشر شده زیادی در رابطه با استفاده از این داروها در دوران بارداری وجود ندارد. با این حال، به نظر می‌رسد مهارکننده‌های کانال کلسیمی جهت درمان هیپرتانسیون مزمن بی‌خطرند (Briggs، ۲۰۱۵؛ Umans، ۲۰۱۵).

دیورتیک‌ها

دیورتیک‌های تیازیدی سولفانامیدی هستند و اولین گروه دارویی می‌باشند که به طور موفقیت‌آمیزی هیپرتانسیون مزمن را درمان کردند (Beyer، ۱۹۸۲). در افراد غیرباردار مبتلا به فشارخون، دیورتیک‌های تیازیدی و دیورتیک‌های مؤثر بر قوس هنله (مانند فوروسماید) به طور شایع مورد استفاده قرار می‌گیرند. در کوتاه‌مدت، این داروها باعث دیورز آب و سدیم و در نتیجه کاهش حجم داخل عروقی می‌شوند، اما به مرور، با فرار سدیم^۱، کاهش حجم اصلاح می‌گردد. داروهای مذکور باعث کاهش مقاومت عروق محیطی می‌شوند؛ این ویژگی احتمالاً در درازمدت موجب کاهش موریبیدیت و مرگ‌ومیر خواهد شد (Umans، ۲۰۱۵).

هیپرتانسیون‌های متوسط و شدید و نیز به تعویق انداختن یا اصلاح هیپرتانسیون ناشی از بارداری صورت می‌گیرد. با تجویز داروها تا حدی می‌توان به این اهداف نائل شد. پایش فشارخون توسط خود فرد بایستی مورد تشویق قرار گیرد، اما در عین حال باید در مورد دقت وسایل خودکار اندازه‌گیری فشارخون احتیاط‌های لازم به عمل آید (Brown، ۲۰۰۴؛ Staessen، ۲۰۰۴). فرد باید تشویق شود رفتارهای بهداشتی خود را اصلاح کند، به عنوان مثال به مشاوران تغذیه مراجعه نموده و رفتارهایی مانند استعمال دخانیات، نوشیدن الکل و مصرف کوکائین و سایر مواد غیرمجاز را کاهش دهد (جدول ۲-۵۰). رژیم کم سدیم مورد نیاز واقع نمی‌شود (ACOG، ۲۰۱۳).

بعضی از زنان (به‌خصوص افراد دچار هیپرتانسیون طولانی مدت یا درمان نشده) دچار عوارضی می‌شوند که خطر رخدادهای نامطلوب در طول بارداری را افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای، یک چهارم زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن دچار هیپرتروفی بطنی به سمت داخل نیز بودند (Ambia، ۲۰۱۷؛ Kim، ۲۰۱۶a). بنابراین در صورتی که بررسی سیستم کلیوی و قلبی عروقی تاکنون انجام نشده باشد، در طول بارداری بایستی انجام شود (Morgan، ۲۰۱۶a و b).

داروهای ضد فشارخون

طبق نتایج کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۳)، ۲۰۱۶a، درمان در دوران بارداری شامل تمامی دسته‌های دارویی است، اما هم‌چنان اطلاعات محدودی در رابطه با ایمنی و کارایی داروها وجود دارد (Czeizel، ۲۰۱۱؛ Podymow، ۲۰۱۱). علی‌رغم اینکه بسیاری از مطالعات افزایش پیامدهای نامطلوب بارداری را در زنان تحت درمان نشان می‌دهند، اما هنوز مشخص نیست که این علت است یا معلول (Orbach، ۲۰۱۳). خلاصه آورده شده از داروهای ضد فشارخون از منابع مختلفی از جمله رفرانس میزی پزشکان ۲۰۱۶ گرفته شده است. بسیاری از این داروها نیز در فصل ۱۲ بحث شده‌اند و اخیراً توسط Umans و همکاران (۲۰۱۵) بررسی شده‌اند.

داروهای مسدودکننده گیرنده‌های آدرنرژیک

مهارکننده‌های محیطی گیرنده‌های β -آدرنرژیک باعث کاهش ژنرالیزه تون سمپاتیک می‌شوند. از این دسته می‌توان به پروپرانولول، متوپرولول و آتنولول اشاره کرد. لابتالول یکی از

مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین

این داروها از تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II (یک تنگ‌کننده عروقی قوی) جلوگیری می‌کنند. تجویز این داروها در سه ماهه‌های دوم و سوم بارداری می‌تواند سبب ایجاد مالفورماسیون‌های شدید جنین شود. این مالفورماسیون‌ها عبارتند از هیپوکالواریا و اختلال عملکرد کلیه (فصل ۱۲). برخی مطالعات اولیه اثرات تراتوژنیک این داروها را مطرح کرده‌اند و به همین دلیل استفاده از آنها در طول بارداری توصیه نمی‌شود (Briggs, ۲۰۱۵; Podymow, ۲۰۱۱).

مسدودکننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین به شیوه‌ای مشابه عمل می‌کنند، با این تفاوت که به جای مهار تولید آنژیوتانسین II، از اتصال این ترکیب به گیرنده‌های خود ممانعت می‌نمایند. ظاهراً اثر این داروها بر روی جنین مشابه مهارکننده‌های ACE می‌باشد و از این رو مصرف آنها در دوران بارداری ممنوع است.

■ درمان ضد فشارخون در دوران بارداری

هیپرتانسیون مزمن شدید

پیش‌آگهی پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، به شدت هیپرتانسیون در دوران پیش از بارداری بستگی دارد. این مسأله ممکن است ناشی از آن باشد که بسیاری از زنان مبتلا به هیپرتانسیون شدید دچار بیماری‌های کلیوی زمینه‌ای به عنوان علت یا معلول هستند (Cunningham, ۱۹۹۰; Morgan, ۲۰۱۶a). این موضوع به این دلیل است که زنانی که فشارخونشان آنقدر بالاست که درمان ضدفشارخون نیاز دارند، در خطر بسیار بالای سوارشدن پره‌اکلامپسی هستند.

در مطالعه Sibai و همکاران (۱۹۸۶)، ۴۴ مورد حاملگی در زنانی که فشارخون آنها در حد فاصل هفته‌های ۶ تا ۱۱، ۱۷۰/۱۱۰ mmHg یا بیشتر بود، مورد بررسی قرار گرفت. این افراد جهت حفظ فشارخون در حد کمتر از ۱۶۰/۱۱۰ mmHg تحت درمان با «-متیل‌دوپا یا هیدرالازین خوراکی قرار گرفتند. در مواردی که فشارخون به طور خطرناکی افزایش پیدا می‌کرد، بیماران بستری شده و تحت درمان با هیدرالازین تزریقی قرار می‌گرفتند. نیمی از این ۴۴ زن باردار دچار پره‌اکلامپسی شدند و تمام پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال در این گروه مشاهده گردید.

داروهای تیازیدی ممکن است تا حدودی دیابت‌زا باشند و ممکن است در زنان باردار بازگشت مجدد حجم داخل عروق رخ ندهد. Sibai و همکاران وی (۱۹۸۴) با ارزیابی حجم پلاسما در زنان باردار مبتلا به هیپرتانسیون مزمن مشاهده کردند در کسانی که در دوران بارداری تحت درمان با داروهای دیورتیک قرار گرفته بودند، میزان بازگشت حجم پلاسما تنها ۲۰ درصد بود؛ این میزان در کسانی که در اوایل بارداری درمان را قطع نموده بودند، ۵۰ درصد بود. با این حال، پیامدهای بارداری در هر دو گروه مشابه بود. به علت نگرانی‌هایی که در رابطه با اثر دیورتیک‌ها بر افزایش حجم پلاسمای مادر وجود دارد، در دوران بارداری (خصوصاً پس از هفته ۲۰)، این داروها به عنوان خط اول درمان مد نظر قرار نمی‌گیرند. (گزارش گروه وظیفه، ۲۰۰۰) Churchill و همکاران وی (۲۰۰۷) در مرور پایگاه اطلاعاتی Cochrane، ۱۸۳۶ زن با فشارخون طبیعی را به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم نمودند؛ کسانی که در گروه نخست قرار گرفته بودند جهت پیشگیری اولیه از پره‌اکلامپسی تحت درمان با نوعی دیورتیک تیازیدی قرار گرفتند؛ به گروه دوم، دارونما داده شد. پیامدهای پری‌ناتال در دو گروه مشابه بود. به طور کلی، دیورتیک‌ها تیازیدی در دوران بارداری بی‌خطر در نظر گرفته می‌شوند (Briggs, ۲۰۱۵)؛ اما برای درمان پره‌اکلامپسی مؤثر نیستند (Umans, ۲۰۱۵).

گشادکننده‌های عروقی

هیدرالازین باعث شل شدن عضلات صاف شریانی می‌شود. ده‌ها سال است که این دارو جهت درمان هیپرتانسیون شدید حول‌وحوش زایمان (peripartum) مورد استفاده قرار می‌گیرد (فصل ۴۰). درمان تک‌دارویی با هیدرالازین خوراکی جهت درمان هیپرتانسیون مزمن توصیه نمی‌شود، زیرا این دارو از کاهنده‌های ضعیف فشارخون بوده و همچنین باعث تاکی‌کاردی می‌شود. در درازمدت، استفاده از هیدرالازین خوراکی به عنوان نوعی درمان کمکی (خصوصاً در موارد نارسایی مزمن کلیه) ممکن است مؤثر باشد. در مطالعه انجام شده توسط Su و همکاران (۲۰۱۳) درمان با گشادکننده‌های عروقی در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن با افزایش ۲ برابری خطر تولد نوزادان با وزن پایین هنگام تولد و دارای محدودیت رشد ارتباط داشت.

نگرانی‌هایی را برانگیخت، مبنی بر این که داروهای B بلوکر (به خصوص آنتولول) می‌توانند موجب محدودیت رشد جنینی شوند. با این حال این موضوع هنوز حل نشده است چرا که جریان خون جفتی در اثر کاهش فشارخون مادری کاهش می‌یابد اما در عین حال تشدید فشارخون نیز به خودی خود موجب رشد جنینی غیر طبیعی می‌شود. بعضی از محققین همچنین گزارش کرده‌اند که این دارو اثر مستقیم جنینی نیز دارد (Umans, ۲۰۱۵). با این حال در دو کارآزمایی بالینی بزرگ، بروز محدودیت رشد جنینی در زنانی که به صورت تصادفی تحت دارو درمانی قرار گرفتند تغییر نکرد (Gruppo d. Studio Ipertensione in Gravidanza, ۱۹۹۸؛ Sibai, ۱۹۹۰a).

مشاهدات Morgan و همکاران (۲۰۱۶a) از یافته‌های مرور Cochrane انجام شده توسط Abalos حمایت می‌کند. به خصوص، این محققان گزارش کرده‌اند که علیرغم درمان هیپرتانسیون مزمن، فراوانی پره‌اکلامپسی سوار شده، محدودیت رشد جنینی، وضع حمل پیش از موعد، و مرگ‌ومیر پری‌ناتال بالا بود. علاوه بر این، همانگونه که در جدول ۴-۵۰ نمایش داده شده است، زنان با پروتئینوری پایه $< 300 \text{ mg}$ در روز، پیامدهای مامایی بدتری هم داشتند.

"کنترل شدید"

در طول دهه گذشته، مفهوم "کنترل شدید" فشارخون به معنی بهبود پیامدهای پری‌ناتال و مادری بوده است. این کنترل مشابه کنترل قندخون برای درمان بیمار دیابتی است. مطالعه مشاهده‌ای توسط Ankumah (۲۰۱۴) به کنترل شدیدتر فشارخون اعتبار بخشید. این محققان گزارش کردند که هنگامی که فشارخون قبل از ۲۰ هفته کمتر از 140 mmHg باشد، خطر پیامدهای نامطلوب بارداری در ۷۵۹ زن مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، کمتر است (در مقایسه با دسته‌های بالاتر فشارخون و افزایش فشارخون). متأسفانه این نتایج در مقایسه کنترل شدید با کنترل با شدت کمتر تکرار نشد. به خصوص، Magee و همکاران (۲۰۱۵)، ۹۸۷ زن مبتلا به هیپرتانسیون مزمن یا هیپرتانسیون بارداری را به صورت تصادفی در یکی از این دو الگوی درمانی قرار دارند. به استثنای میزان کمتر هیپرتانسیون شدید در گروه کنترل شدید، هیچ‌گونه تفاوت قابل ملاحظه‌ای در پیامدهای نامطلوب بارداری میان این دو گروه مشاهده نشد (جدول ۵-۵۰). کنترل شدید گران‌تر هم نبود (Ahmed, ۲۰۱۶). این

تمام نوزادانی که از زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی متولد شدند، پره‌ترم بوده و حدود ۸۰ درصد از آنها دچار محدودیت رشد بودند و نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال در آنها ۴۸ درصد بود. برعکس، پیامدهای پری‌ناتال در آن دسته از زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن شدید که دچار پره‌اکلامپسی نشده بودند بسیار بهتر بود و تنها ۵ درصد از نوزادان دچار محدودیت رشد بودند؛ در این گروه، هیچ موردی از مرگ‌ومیر پری‌ناتال گزارش نشد. Webster و همکاران (۲۰۱۷) دریافتند که برای درمان هیپرتانسیون مزمن در زنان باردار، لابتالول و نیفیدپین تأثیر یکسانی دارند.

Morgan و همکاران (۲۰۱۶a) بررسی بر روی ۴۴۷ زن مبتلا به فشارخون مزمن که نیاز به درمان قبل از هفته ۲۰ داشتند را انجام دادند. بیش از نیمی از این زنان دچار سوار شدن پره‌اکلامپسی شدید شدند. میزان پره‌اکلامپسی در افرادی که دفع پروتئین ۲۴ ساعته کمتر از 300 mg داشتند، ۵۳ درصد بود، اما در مورد افرادی که سابقه پروتئینوری پایه بیش از 300 mg در روز داشتند، این میزان به ۷۹ درصد می‌رسید.

هیپرتانسیون خفیف یا متوسط

در افراد دچار هیپرتانسیون خفیف یا متوسط ادامه داروهای ضدفشارخون قبل از بارداری، در طول بارداری، مورد بحث می‌باشد. با این که کاهش فشارخون قطعاً فواید دراز مدت برای مادر دارد، اما می‌تواند حداقل به صورت تئوری موجب کاهش جریان خون رحمی جفتی شود. در گزارش‌های مشاهده‌ای قبلی، اکثر پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به هیپرتانسیون خفیف تا متوسط بدون درمان عموماً خوب بود مگر این که پره‌اکلامپسی بر آن سوار شود (Chelsey, ۱۹۷۸؛ Umans, ۲۰۱۵).

اطلاعات جدیدتری در حال جمع‌آوری است که بیان کننده این است که به سادگی با کاهش فشارخون می‌توان اثرات بالقوه سودمندی را بر پیامدهای بارداری گذاشت. مطالعات اولیه نسبتاً کوچک بودند و معیارهای پیامد و نتایج بسیار متغیری داشتند. در بررسی Cochrane ۴۹ مورد از این مطالعات که در مجموع ۴۷۲۳ زن مبتلا به هیپرتانسیون خفیف تا متوسط را شامل می‌شد، Abalos و همکاران (۲۰۱۴) تأیید کردند که از خطر هیپرتانسیون شدید بعدی با درمان کاسته می‌شود. فراوانی سوار شدن پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، دکولمان، تولد پیش از موعد، محدودیت رشد جنینی، و مرگ‌ومیر مادری یا پری‌ناتال، در مقایسه با زنان درمان نشده، متفاوت نبود. این مرور Cochrane، *

جدول ۴-۵. پیامدهای منتخب بارداری در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن با یا بدون پروتئینوری پایه که در طول بارداری درمان شده‌اند^a

| پیامد | پروتئینوری پایه ^a | بدون پروتئینوری | p-value |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|---------|
| پره‌اکلامپسی سوار شده | ٪۷۹ | ٪۴۹ | < ۰/۰۰۱ |
| دکولمان | . | ٪۱ | ۰/۴۵ |
| EGA در وضع حمل (میانگین) ^b | هفته ۳۵/۱ ± ۴/۳ | هفته ۳۷/۲ ± ۳/۳ | < ۰/۰۰۱ |
| ≥ ۳۰ هفته | ٪۱۸ | ٪۶ | ۰/۰۰۱ |
| ≥ ۳۴ هفته | ٪۳۴ | ٪۱۷ | ۰/۰۰۵ |
| ≥ ۳۷ هفته | ٪۴۸ | ٪۲۶ | ۰/۰۰۲ |
| وزن تولد (میانگین) ^b | ۳۳۷۹ ± ۱۰۲۸g | ۲۸۱۴ ± ۸۰۷g | < ۰/۰۰۱ |
| ≥ صدک سوم | ٪۲۰ | ٪۹ | ۰/۰۱ |
| ≥ صدک دهم | ٪۴۱ | ٪۲۲ | < ۰/۰۰۱ |
| مرگومیر پری‌ناتال | ۳۶/۱۰۰۰ | ۳۱/۱۰۰۰ | ۰/۴۷ |

^a به صورت ترشح پروتئین $\geq 300 \text{ mg}$ در روز قبل از ۲۰ هفته بارداری تعریف می‌شود.

^b میانگین ± انحراف معیار

EGA: سن تخمینی بارداری

یافته‌ها به همراه یافته‌های مشابه دلیلی برای شروع کارآزمایی تصادفی شاهداری به نام پروژه CHAP (ClinicalTrials.gov)، ۲۰۱۶ برای پاسخ به این پرسش بوده است که در حال حاضر در حال انجام است.

توصیه‌هایی برای درمان

تا هنگامی که اطلاعات کافی برای تأیید اثرات سودمند هیپرتانسیون مزمن خفیف تا متوسط بدون عارضه فراهم شود، به نظر منطقی می‌رسد که باید رهنمودهای کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۳) و انجمن طب مادر - جنین (۲۰۱۵) را در نظر بگیریم. زنان باردار مبتلا به هیپرتانسیون شدید باید برای محافظت عصبی، قلبی، و کلیوی تحت درمان قرار گیرند. همچنین درمان برای زنان مبتلا به پیامدهای نامطلوب قلبی مانند سکته قلبی، MI، و شواهد اختلال عملکرد کلیوی یا قلبی ضروری است. در صورت اختلال عملکرد اعضای حیاتی، درمان برای رساندن فشارخون دیاستولی به سطوح $\geq 90 \text{ mmHg}$ برای کاهش آسیب بیشتر به اعضا منطقی به نظر می‌رسد.

در مورد بیشتر زنان مبتلا به هیپرتانسیون خفیف تا شدید، کالج پیشنهاد می‌کند که تا زمانی که فشارخون سیستمیک

جدول ۵-۵. پیامدهای منتخب مادری و پری‌ناتال در زنان باردار مبتلا به هیپرتانسیون مزمن براساس مقایسه کنترل شدید و کنترل با شدت کمتر

| پیامد | کنترل با شدت کمتر | کنترل شدید |
|-------------------------------|-------------------|------------|
| | تعداد=۴۹۳ | تعداد=۴۸۸ |
| مادری | | |
| دکولمان جفت | ٪۲/۲ | ٪۲/۳ |
| هیپرتانسیون شدید ^a | ٪۴۱ | ٪۲۸ |
| پره‌اکلامپسی | ٪۴۹ | ٪۴۶ |
| سندرم HELLP | ٪۱/۸ | ٪۰/۴ |
| پری‌ناتال | | |
| مرگ | ۲۸/۱۰۰۰ | ۲۳/۱۰۰۰ |
| صدک دهم < | ٪۱۶ | ٪۲۰ |
| صدک سوم < | ٪۴/۷ | ٪۵/۳ |
| مشکل تنفسی | ٪۱۷ | ٪۱۴ |

$P < 0/001$, بقیه مقایسه‌ها $p > 0/05$

HELLP = همولیز، سطوح افزایش یافته آنزیم‌های کبدی، شمارش پایین پلاکت.

شدت هیپرتانسیون متفاوت است (Ankumah, ۲۰۱۴). از همه مهمتر این که در ۴۰ تا ۵۰ درصد زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، پره‌اکلامپسی قبل از هفته ۳۷ ایجاد می‌شود (Chappell, ۲۰۰۸; Harper, ۲۰۱۶). این نسبت در زنانی که در طول بارداری به درمان فشارخون نیاز داشتند بیشتر هم هست (Morgan, ۲۰۱۶a).

گاه رسیدن به تشخیص دشوار است؛ این مسأله به ویژه در مورد زنانی صدق می‌کند که همزمان با هیپرتانسیون، دچار پروتئینوری مزمن ناشی از بیماری‌های کلیوی زمینه‌ای هستند (Cunningham, ۱۹۹۰; Morgan, ۲۰۱۶b). همان‌طور که در فصل ۴۰ بحث شد مواردی که از تشخیص پره‌اکلامپسی حمایت می‌کنند عبارتند از: تشدید هیپرتانسیون، پروتئینوری جدید؛ علائم نورولوژیک مانند سردرد شدید و اختلالات بینایی؛ ادم منتشر؛ اولیگوری؛ و خصوصاً تشنج یا ادم ریه. تشخیص براساس تشدید پروتئینوری در مقایسه با پروتئینوری پایه مشکل‌ساز است. اختلالات آزمایشگاهی زیر نیز از تشخیص پره‌اکلامپسی حمایت می‌کنند: افزایش کراتینین سرم، ترومبوسیتوپنی، افزایش قابل توجه سطح سرمی ترانس آمینازهای کبدی یا تریاد سندرم HELLP (همولیز، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی، سفارش پایین پلاکتی). در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن و پره‌اکلامپسی سوار شده با ویژگی‌های شدید، تجویز سولفات منیزیم جهت پروفیلاکسی عصبی در مادر توصیه می‌شود (ACOG, ۲۰۱۳). فشارخون مزمن همانگونه که در فصل ۴۰ شرح داده شد درمان می‌شود.

شماری از زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، در غیاب سایر یافته‌های پره‌اکلامپسی، دچار تشدید هیپرتانسیون در دوران بارداری می‌شوند. این وضعیت، بیشتر در حول‌وحوش انتهای سه ماهه دوم مشاهده می‌گردد. در صورت فقدان سایر معیارهای حمایت‌کننده از تشخیص پره‌اکلامپسی (از جمله محدودیت رشد جنین و کاهش حجم مایع آمنیون)، این یافته احتمالاً نشان می‌دهد که این افراد در بخش فوقانی منحنی فشارخون طبیعی (تصویر ۵۰-۱) قرار دارند. شایسته است در این موارد در صورتی که بتوان پره‌اکلامپسی را رد کرد، درمان با داروهای ضدفشارخون آغاز شده و یا دوز داروها افزایش داده شود.

■ ارزیابی جنین

عموماً انتظار می‌رود پیامد بارداری در آن دسته از زنان مبتلا به

160 mmHg و فشارخون دیاستولیک 105 mmHg باشد درمان لازم نیست. از نظر بعضی از پزشکان منطقی است که در زنان باردار سالم با فشار خون سیتولیک پایدار 150 mmHg یا فشار دیاستولیک ۹۵ تا ۱۰۰ میلی‌متر جیوه یا بالاتر، درمان ضدفشارخون را شروع کرد (August, ۲۰۱۵؛ گزارش گروه وظیفه، ۲۰۰۰). ما در بیمارستان Parkland درمان با داروهای ضدفشارخون را در فشارخون $150/100\text{ mmHg}$ یا بالاتر شروع می‌کنیم. رژیم ترجیحی ما شامل درمان تک دارویی با داروی بتابلوکر مانند لابتالول یا داروی مسدودکننده کانال کلسیم مانند املودیپین می‌باشد. در مورد زنانی که در نیمه اول بارداری هستند، درمان با یک دیورتیک تیارییدی منطقی به نظر می‌رسد. این موضوع به خصوص در مورد زنان سیاه‌پوست صدق می‌کند چرا که شیوع هیپرتانسیون مزمن حساس به نمک در این افراد بالاست.

این موضوع بحث برانگیز است که در زنانی که در اوایل بارداری مراجعه می‌کنند و در حال دریافت داروهای ضدفشارخون هستند باید دارو درمانی ادامه یابد یا نه (Rezki, ۲۰۱۶). براساس کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۳) و انجمن طب مادر جنین (۲۰۱۵)، در مورد زنان مبتلا به هیپرتانسیون خفیف تا متوسط، قطع کردن دارو در طول سه ماهه اول و شروع دوباره در صورتی که فشارخون به طیف شدید برسد، منطقی به نظر می‌رسد. ما در بیمارستان پارکلند در صورتی که بیمار در هنگام مراجعه برای مراقبت پره‌ناتال در حال دریافت دارو باشد، دارودرمانی را ادامه می‌دهیم. تنها استثنا قطع کردن مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین است.

در برخی افراد، هیپرتانسیون‌های نگران‌کننده علی‌رغم تجویز داروهای معمول از بین نمی‌روند. (Samuel, ۲۰۱۱; Sibai, ۱۹۹۰a). توجه اصلی در این زنان به سوی احتمال شدید هیپرتانسیون در اثر بارداری با یا بدون پره‌اکلامپسی سوار شده است. سایر احتمالات عبارتند از اندازه‌گیری غیر دقیق فشارخون، درمان نامطلوب و مواد آنتاگونیست مانند مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) (Sowers, ۲۰۰۵; Moser, ۲۰۰۶).

■ هیپرتانسیون تشدید شده در بارداری

یا سوار شدن پره‌اکلامپسی

همان‌گونه که پیش‌تر عنوان شد، نرخ بروز پره‌اکلامپسی در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن بسته به جمعیت مورد مطالعه و

شدید همراه است و این که وضع حمل برنامه‌ریزی شده قبل از ۳۷ هفته با افزایش میزان پیامدهای نامطلوب نوزادی همراه است.

در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن خفیف تا متوسط که بارداری بدون عارضه‌ای دارند، حداقل دو انتخاب درباره زمان وضع حمل وجود دارد (ACOG، ۲۰۱۳). اولین انتخاب وضع حمل در زمان ترم یعنی هفته ۳۸^{۰/۷} بارداری کامل به بعد است. انتخاب دیگر از یافته‌های کمیته اجماع توسط Spong و همکاران (۲۰۱۱) حاصل شده است که توصیه می‌کنند وضع حمل در هفته‌های ۳۸ تا ۳۹ بارداری که $37 \leq$ هفته کامل شده است در نظر گرفته شود. بهتر است یک نوبت تلاش برای القای زایمان صورت گیرد و بسیاری از این زنان به طور مطلوبی پاسخ می‌دهند و به صورت واژینال وضع حمل می‌کنند (Alexander، ۱۹۹۹؛ Atkinson، ۱۹۹۵).

■ ملاحظات حین زایمان

درمان حول و حوش زایمان در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید مشابه آنچه که در فصل ۴۰ توصیه شد می‌باشد. بی‌حسی اپیدورال جهت لیبر و زایمان مطلوب است و می‌بایست به این نکته توجه شود که از آن جهت درمان هیپرتانسیون استفاده نمی‌شود (Lucas، ۲۰۰۱). با این حال، زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید سوار شده نسبت به اثرات هایپوتانسیو حاد بی‌حسی اپیدورال حساس‌تر هستند (Vricella، ۲۰۱۲). جهت پیش‌گیری از اکلامپسی پروفیلاکسی عصبی با استفاده از سولفات مینیزیوم شروع می‌شود. هیپرتانسیون شدید (فشارخون دیاستولیک ≤ 110 میلی‌تر جیوه یا فشارخون سیستولیک ≤ 160 میلی‌تر جیوه) با استفاده از هیدرالازین یا لابتولول وریدی درمان می‌شود. برخی ترجیح می‌دهند زنانی که فشارخون دیاستولیک ۱۰۰ تا ۱۰۵ میلی‌تر جیوه دارند را درمان کنند. Vigil-De Gracia و همکاران (۲۰۰۶)، ۲۰۰ زن را به صورت تصادفی تحت درمان با هیدرالازین یا لابتولول وریدی جهت کاهش فشارخون بالای شدید بارداری قرار دارند. نتایج مشابه بود به جز افزایش قابل توجه طپش قلب و تاکی‌کاردی مادر در مورد هیدرالازین و هیپوتانسیون و برادی‌کاردی نوزادی بیشتر در مورد لابتولول.

■ هیپرتانسیون پس از زایمان

پیشگیری، نظارت و درمان عوارض نامطلوب در زنان مبتلا به

هیپرتانسیون مزمن که فشارخون آنها به خوبی تحت کنترل بوده و فاقد فاکتورهای خطر ساز هستند، خوب باشد. از آن جایی که حتی هیپرتانسیون خفیف نیز می‌تواند خطر بروز پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنین را افزایش دهد، برخی توصیه می‌کنند که سلامت جنین در این افراد، به طور سریال مورد ارزیابی قرار گیرد، با این حال طبق گزارش کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۳)، به استثنای پایش سونوگرافیک رشد جنین که در فصل ۴۴ بحث شده است، داده‌های قانع‌کننده‌ای در رابطه با منافع یا مضرات راهکارهای مختلف پایش وضعیت افراد وجود ندارد.

■ درمان انتظاری پره‌اکلامپسی با شروع

زودرس

با توجه به اینکه نیمی از این زنان پیش از ترم دچار پره‌اکلامپسی سوار شده می‌شوند، در نظر گرفتن درمان انتظاری در برخی موارد منطقی است. در مطالعه‌ای در بیمارستان زنان Magee، ۴۱ زنی که به دقت انتخاب شده بودند و میانگین سن بارداری در آنها ۳۱/۶ هفته بود تحت درمان انتظاری قرار گرفتند (Samuel، ۲۰۱۱). علی‌رغم وجود کرایتریای مستلزم‌کننده زایمان، ۱۷ درصد دچار دکولمان جفت یا ادم ریه شوند. دوره نهفتگی با میانگین ۹/۷ روز افزایش یافت و هیچ مورد مرگ پری‌ناتال رخ نداد. این پژوهشگران توصیه کرده‌اند کارآزمایی‌های تصادفی جهت مطالعه درمان انتظاری انجام شوند.

■ وضع حمل

در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن که به عوارضی نظیر محدودیت رشد جنین یا پره‌اکلامپسی سوار شده مبتلا هستند، تصمیم‌گیری مبنی بر وضع حمل به قضاوت بالینی بستگی دارد. روش زایمان توسط عوامل مامایی مشخص می‌شود. مطمئناً در اکثر زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید سوار شده حتی هنگامی که بارداری پیش از موعد وجود دارد بهتر است زایمان صورت گیرد. این زنان در معرض خطر دکولمان جفت، خونریزی مغزی و نارسایی قلبی حول و حوش زایمان قرار دارند (Cunningham، ۱۹۸۶، ۲۰۰۵؛ Martin، ۲۰۰۵).

اخیراً درمان انتظاری در سنین بارداری بالاتر در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن بدون پره‌اکلامپسی، توسط Harper و همکاران (۲۰۱۶) گزارش شد. ایشان نتیجه‌گیری کردند که درمان انتظاری بالای ۳۹ هفته بارداری با افزایش بروز پره‌اکلامپسی

زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، ملاحظات پیش‌گیری از بارداری و انتخاب‌های عقیم‌سازی خاصی دارند. این موارد در فصل ۳۸ و ۳۹ با جزئیات بحث خواهد شد.

■ پیش‌گیری طولانی‌مدت

در نهایت، در زنان مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، خطر عوارض قلبی عروقی در طول زندگی بیشتر است، به خصوص هنگامی که با دیابت، چاقی، و سندرم متابولیک همراهی داشته باشد. شواهد اخیر حاکی از آن است که این زنان در خطر بیشتری برای ایجاد کاردیومیوپاتی با فاصله از بارداری هستند (Behrens, ۲۰۱۶).

منابع

- Abalos E, Dulcy L, Steyn DW, et al: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002252, 2014
- Ahmad AS, Samuelson SO: Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2 121 371 pregnancies. *BJOG* 119(12):1521, 2012
- Ahmed RJ, Gafni A, Hutton EK, et al: The cost implications of less tight versus tight control of hypertension in pregnancy (CHIPS Trial). *Hypertension* 68(4):1049, 2016
- Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, et al: Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol* 93:485, 1999
- Ambia AM, Morgan JL, Wilson KL, et al: Frequency and consequences of ventricular hypertrophy in pregnant women with treated chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 217:467.e1, 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Chronic hypertension in pregnancy and superimposed preeclampsia. In: *Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy*. 2013
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension. In *Clinical Updates in Women's Health Care*, Volume XV, No. 1, January 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice advisory on low-dose aspirin and prevention of preeclampsia: updated recommendations. 2016b. Available at: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Low-Dose-Aspirin-and-Prevention-of-Preeclampsia-Updated-Recommendations>. Accessed January 5, 2017
- Ankumah NA, Cantu J, Jauk V, et al: Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 123(5):966, 2014
- Anton L, Olarercin-George AO, Schwartz N, et al: miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am J Pathol* 183(5):1437, 2013
- Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, et al: Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 105(1):29, 2005
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smith DJ, et al: Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 369(9575):1791, 2007
- Atkinson MW, Guinn D, Owen J, et al: Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 173(4):1219, 1995
- August P, Jeyabalan A, Roberts JM: Chronic hypertension and pregnancy. In: Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, et al (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, Academic Press, 2015
- Bánhidý F, Ács N, Puhó EH, et al: Chronic hypertension with related drug treatment of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based study. *Hypertens Res* 34(2):257, 2011
- Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al: Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 206(2):134.e1, 2012
- Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, et al: Chronic hypertension in

هیپرتانسیون مزمن شدید، بسیار مشابه افراد مبتلا به هیپرتانسیون مزمن شدید و پره‌اکلامپسی-اکلامپسی شدید است. در موارد هیپرتانسیون شدید پایدار می‌بایست عللی نظیر فنوکروموسایتوم یا بیماری کوشینگ را در نظر داشت (Sibai, ۲۰۱۲) و به دلیل آسیب مزمن ارگان‌های انتهایی برخی عوارض شایع‌ترند. این عوارض عبارتند از ادم مغزی یا ریوی، نارسایی قلبی، اختلال عملکرد کلیه یا خونریزی مغزی به ویژه در ۴۸ ساعت اول پس از زایمان (Martin, ۲۰۰۵; Sibai, ۱۹۹۰b, ۲۰۱۲). معمولاً پیش از بروز این عوارض افزایش ناگهانی (نیزه‌ای) فشارخون متوسط شریانی به ویژه جزء سیستولی رخ می‌دهد (Cunningham, ۲۰۰۰, ۲۰۰۵).

پس از زایمان، به موازات افزایش مقاومت عروق محیطی مادر، کار بطن چپ نیز افزایش می‌یابد. با ترمیم آسیب اندوتلیال و حرکت مقادیر قابل توجهی از مایع بینابینی برای دفع، این افزایش شتاب بیشتری می‌گیرد. در این افراد، هیپرتانسیون ناگهانی (متوسط یا شدید) باعث تشدید اختلال عملکرد دیاستولیک شده و ممکن است به ادم ریه منجر شود (Cunningham, ۱۹۸۶; Gandhi, ۲۰۰۱). کنترل فوری هیپرتانسیون، در کنار دیورز ناشی از فورزماید عموماً ادم ریه را به سرعت برطرف می‌کند.

رژیم ضدفشارخونی که قبل از زایمان تجویز شده است را می‌توان در دوره نفاس مجدداً شروع کرد. همچنین در بسیاری از زنان امکان‌پذیر است که با تجویز فورزماید خوراکی یا داخل وریدی از هیپرتانسیون بعد از زایمان پیش‌گیری کرده و دیورز طبیعی بعد از زایمان را افزایش داد. در مطالعه‌ای بر روی زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید، تجویز خوراکی فورزماید ۲۰mg در طول روز در دوره بعد از زایمان، به کنترل فشارخون کمک کرد (Ascarelli, ۲۰۰۵). بر این اساس، توزین روزانه مفید است. یک زن دقیقاً بعد از وضع حمل باید به صورت میانگین ۶/۸ کیلوگرم وزن کم کند. بعد از آن می‌توان مایع خارج سلولی اضافی را تخمین زد. سایر مطالعات برای تعیین جنبه‌های درمان فشارخون بعد از زایمان در حال انجام هستند (Cursino, ۲۰۱۵).

بعضی شواهد حاکی از آن است که مصرف مزمن NSAID در دوره نفاس موجب افزایش فشارخون در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید می‌شود (Vigil-De Gracia, ۲۰۱۷). البته در صورتی که این داروها به میزان مورد نیاز تجویز شوند، ممکن است مشکل‌ساز نباشند (Wasden, ۲۰۱۴).

فصل ۵۱



اختلالات ریوی @khu_medical

آسم

برونشیت حاد

پنومونی

سل

سارکوئیدوز

فیروز کیستیک

مسمومیت با منوکسیدکربن

متعدد مهم فیزیولوژی تنفس در اثر بارداری سوار می‌شوند. به‌طور مثال، زنان باردار به ویژه در سه ماهه آخر بارداری نمی‌توانند پنومونی حاد شدید را تحمل کنند که شواهد آن مرگ شمار نامتناسبی از زنان باردار طی پاندمی آنفلوآنزا است.

تغییرات مهم و گاهی اوقات قابل توجه سیستم تنفس در اثر بارداری در فصل ۴ بررسی شده‌اند و مقادیر آزمون‌های مربوطه در قسمت ضمیمه آورده شده‌اند. ظرفیت‌ها و حجم‌های ریوی (که جهت توصیف پاتوفیزیولوژی ریه، مستقیماً مورد اندازه‌گیری قرار می‌گیرند)، به نحو قابل توجهی تغییر می‌نمایند. این تغییرات به نوبه خود باعث تغییر غلظت گازها و نیز تعادل اسید-باز در خون می‌شوند. Wise و همکاران وی (۲۰۰۶) شماری از تغییرات فیزیولوژیک ناشی از بارداری را به طور خلاصه منتشر نموده‌اند:

۱. ظرفیت حیاتی^۱ و ظرفیت دمی^۲ در اواخر بارداری حدود ۲۰ درصد افزایش می‌یابند.

۲. حجم ذخیره بازدمی^۳ کاهش یافته از ۱۳۰۰ mL به حدود ۱۱۰۰ mL می‌رسد.

۳. حجم جاری^۴ حدود ۴۰ درصد افزایش می‌یابد؛ این تغییر ناشی از آثار تحریکی پروژسترون بر روی تنفس است.

۴. تهویه دقیقه‌ای در اثر افزایش حجم جاری ۳۰ تا ۴۰ درصد افزایش پیدا می‌کند. در نتیجه PO_2 شریانی از ۱۰۰ به ۱۰۵ mmHg افزایش می‌یابد.

۵. تولید دی‌اکسیدکربن حدود ۳۰ درصد افزایش می‌یابد، اما به علت افزایش همزمان ظرفیت انتشاری و نیز هیپرونتیلیسیون آلوئولی، PCO_2 کاهش یافته و از ۴۰ mmHg به ۳۲ mmHg می‌رسد.

ریه‌ای که قسمتی از آن تخریب شده یا عملکرد خود را از دست داده باشد، ممکن است برای تنفس یک فرد طبیعی، کفایت کند، اما توانایی پاسخ به نیازهای افزوده بارداری را ندارد؛ به خصوص در ماه‌های آخر که رحم بزرگ، موجب محدودیت حرکت دیافراگم می‌شود.

J. Whitridge Williams (1903)

همان‌طور که در بالا ذکر شد، پذیرفته شده است که زنان در مراحل آخر بارداری، بیماری‌های ریوی را خیلی ضعیف عمل می‌کند. با این حال، در بسیاری از موارد بیماری‌های ریوی در طول بارداری اتفاق می‌افتد. شایع‌ترین بیماری ریوی آسم مزمن یا تشدید حاد آن است که حدود ۸ درصد از زنان را مبتلا می‌سازد. آسم به همراه پنومونی‌های اکتسابی از جامعه، روی هم رفته مسئول ۱۰ درصد از موارد بستری شدن در بیمارستان به دلایل غیرزایمانی در دوران پیش از زایمان هستند (Gazmararian, ۲۰۰۲). پنومونی نیز عارضه شایعی است که بیماران به دنبال آن پس از زایمان به بستری مجدد نیاز پیدا می‌کنند (Belfort, ۲۰۱۰). این بیماری‌ها و سایر اختلالات ریوی بر روی تغییرات

1- vital capacity

2- inspiratory capacity

3- expiratory reserve volume

4- tidal volume

می‌باشد. این ژن‌ها عبارتند از: مجموعه‌های ژنی سیتوکین‌ها، ژن‌های مربوط به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و β -آدرنرژیک، ژن رمزگردان گیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های T (Barnes, ۲۰۱۵). آسم یک بیماری هتروژن است و بدون شک در افراد مستعد، نوعی محرک آلرژیک محیطی (مانند آفلوآنزا یا دود سیگار) در بروز آسم دخالت دارد (Bel, ۲۰۱۳).

شاه‌علامت‌های آسم عبارتند از: انسداد برگشت‌پذیر مجاری هوایی به دنبال انقباض عضلات صاف برونش‌ها، احتقان عروق، ترشح موکوس سفت و چسبناک و ادم مخاط. ارتشاح مخاط توسط ائوزینوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها و لنفوسیت‌های T رخ می‌دهد که سبب التهاب راه هوایی و افزایش پاسخ‌دهی نسبت به محرک‌های متعدد نظیر عوامل تحریک‌کننده عفونت‌های ویروس، آسپیرین، هوای سرد و ورزش می‌شوند. میانجی‌های التهابی متعدد تولید شده توسط این سلول‌ها و سایر سلول‌ها عبارتند از هیستامین، لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، سیتوکین‌ها، IgE و بسیاری میانجی‌های دیگر. از آن‌جایی که و پروستاگلاندین‌های سری F و ارگونوین^۳ باعث تشدید آسم می‌شوند، بایستی تا حد امکان از تجویز این داروها (که کاربرد زیادی در طب زایمان دارند) اجتناب نمود.

■ سیر بالینی

تغییرات عملکرد ریوی در بیماران دچار آسم نسبت به زنان سالم واضح‌تر است (Zairina, ۲۰۱۵). شدت این بیماری از یک ویزینگ خفیف تا انقباض شدید برونش‌ها متغیر است. نتیجه عملکردی اسپاسم حاد برونش‌ها، انسداد مجاری هوایی و کاهش جریان هواست. این تغییرات سبب کاهش نسبت FEV₁ به FVC و حداکثر جریان بازدمی (PEF) می‌شوند. کار تنفسی به طور پیشرونده افزایش یافته و فرد دچار ویزینگ، تنگی نفس یا احساس سفتی در قفسه سینه می‌گردد. تغییرات بعدی اکسیژناسیون عمدتاً به صورت عدم تطابق تهویه-خون‌رسانی^۴ بازتاب می‌یابد، زیرا توزیع تنگی مجاری هوایی یکنواخت نیست. تنوع تظاهرات بالینی آسم منجر به ارائه طبقه‌بندی ساده‌ای شده است که در آن شدت، شیوه و طول مدت علائم لحاظ گردیده است (جدول ۱-۵۱). در صورت پایدار ماندن یا تشدید

۶ حجم باقیمانده^۱ حدود ۲۰ درصد کاهش یافته و از ۱۵۰۰ mL به حدود ۱۲۰۰ mL می‌رسد.

۷ بزرگ شدن رحم و افزایش فشار حفره شکم موجب می‌شود ظرفیت پذیری جدار قفسه سینه حدود یک سوم کاهش یابد. این مسأله سبب می‌گردد ظرفیت باقیمانده عملی^۲ (مجموع حجم ذخیره تنفسی و حجم باقیمانده) حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد کاهش یابد.

در یک مطالعه کوهورت طولی، Grindheim و همکاران (۲۰۱۲) دریافتند که ظرفیت حیاتی اجباری و جریان حداکثر بازدمی، با پیشرفت بارداری بعد از ۱۴ تا ۱۶ هفته بارداری، افزایش می‌یابد. این تغییرات روی هم رفته باعث می‌شوند که میزان تهویه به دنبال افزایش عمق تنفس (و نه افزایش تعداد تنفس) به نحو قابل توجهی افزایش یابد. تغییرات مذکور احتمالاً حاصل افزایش مصرف پایه اکسیژن هستند؛ در نیمه دوم بارداری، مصرف پایه اکسیژن به گونه‌ای پیشرونده، حدود ۲۰ تا ۴۰ میلی لیتر در دقیقه افزایش می‌یابد.

آسم

آسم در زنان جوان شایع بوده و از این رو در دوران بارداری نیز بسیار با آن سروکار خواهیم داشت. از اواسط دهه ۱۹۷۰، در بسیاری از کشورها شیوع آسم به طور ثابت رو به افزایش بوده است، اما طی دهه گذشته، شیوع آسم در ایالات متحده به سطحی ثابت و تقریباً ۱۰ درصد رسیده است (Barnes, ۲۰۱۵؛ مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۰c، ۲۰۱۳). شیوع تخمینی آسم طی بارداری بین ۴ تا ۸ درصد است که به نظر می‌رسد رو به رشد است (Kelly, ۲۰۱۵؛ Pacusin, ۲۰۱۳). در نهایت، شواهدی وجود دارند که مواجهات محیطی جنینی و همچنین نوزادی ممکن است در ایجاد و تشدید آسم در برخی افراد نقش داشته باشند (Grant, ۲۰۱۶؛ Litonja, ۲۰۱۶؛ Spiegel, ۲۰۱۶).

■ پاتوفیزیولوژی

آسم نوعی اختلال التهابی مزمن مجاری هوایی است که بخش عمده‌ای از پاتوفیزیولوژی آن ارثی می‌باشد. افزایش واکنش‌پذیری و التهاب تحت حاد و پایدار مجاری هوایی با شماری از ژن‌های موجود بر روی کروموزوم‌های ۵q در ارتباط

1- residual volume

2- functional residual capacity

3- ergonovine

4- ventilation-perfusion mismatching

جدول ۱-۵۱ طبقه‌بندی شدت آسم

| جزء | شدت | | | پایدار |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------|
| | متناوب | خفیف | متوسط | شدید |
| علائم | $\leq 2 \text{ day/wk}$ | $> 2 \text{ day/wk}$ | هر روز | در سراسر روز |
| بیدار شدن‌های شبانه | $\leq 2 \text{ x/mo}$ | اما نه هر روز $3-4 \text{ x/mo}$ | $> 1 \text{ wk}$ | اغلب ۷ بار در هفته |
| مصرف β_2 آگونیست‌های کوتاه | $\leq 2 \text{ day/wk}$ | $\geq 2 \text{ day/wk}$ | اما نه هر شب | چند بار در روز |
| اثر جهت رفع علائم | خیر | اما نه بیش از یکبار در روز | محدودیت متوسط | محدودیت شدید |
| اختلال در فعالیت‌های روزمره | در فاصله حملات نرمال است | محدودیت خفیف | | |
| عملکرد ریه | $> 80\%$ | $\geq 80\%$ | $60-80\%$ | $< 60\%$ |
| • FEV ₁ | طبیعی | طبیعی | $< 5\%$ کاهش | $< 5\%$ درصد کاهش |
| • FEV ₁ /FVC | | | | |

FEV: ظرفیت بازدمی اجباری؛ FVC: ظرفیت حیاتی اجباری.

اثر بارداری بر روی آسم

بارداری دارای اثری غیر قابل پیش‌بینی بر روی آسم است. Gluck و Gluck (۲۰۰۶) با بررسی شش مطالعه آینده‌نگر (شامل بیش از دو هزار زن باردار) به این نتیجه رسیدند که در دوران بارداری، یک سوم از زنان بهبود یافتند، یک سوم تغییری نهموده و در یک سوم از موارد نیز آسم تشدید گردید. حملات تشدید در بیماری شدید شایع‌ترند (Ali، ۲۰۱۳، Schatz) و همکاران وی (۲۰۰۳) با انجام یک مطالعه به این نتیجه رسیدند که شدت پایه‌ای آسم، با موربیدیت آسم در دوران بارداری در ارتباط است. در موارد خفیف بیماری، ۱۳ درصد از زنان مبتلا دچار یکبار حمله آسم شده و ۲/۳ درصد نیز به بستری در بیمارستان نیازمند شدند؛ در شدت‌های متوسط آسم، این مقادیر به ترتیب ۲۶ درصد و ۷ درصد بود؛ در آسم شدید، مقادیر مزبور به ترتیب ۵۲ درصد و ۲۷ درصد بود. سایر محققین نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند (Charlton، ۲۰۱۳؛ Hendler، ۲۰۰۶). در نهایت، موربیدیت آسم در زنان سیاه‌پوست بسیار بیشتر از زنان سفیدپوست است. تقریباً ۲۰ درصد از زنان مبتلا به اشکال خفیف یا متوسط آسم، در حین زایمان دچار حمله آسم می‌گردند (Schatz، ۲۰۰۳).

انسداد برونش‌ها، آسم در مرحله‌ای پیشرفته‌تر طبقه‌بندی می‌گردد (تصویر ۱-۵۱). هیپوکسی در ابتدا به خوبی توسط هیپرونتیلیسیون جبران می‌شود؛ در این شرایط، PO₂ شریانی نرمال بوده در حالی که PCO₂ کاهش یافته و در نتیجه فرد دچار آلکالوز تنفسی می‌گردد. با تشدید انسداد مجاری هوایی، اختلالات تهویه-خونسازی شدت یافته و هیپوکسمی شریانی بروز می‌کند. در موارد انسداد شدید، به دنبال خستگی تنفسی و در نتیجه احتباس زود هنگام CO₂، تهویه مختل می‌گردد. به علت هیپرونتیلیسیون، این حالت ممکن است تنها در ابتدا و زمانی که PCO₂ شریانی به محدوده طبیعی باز می‌گردد، دیده شود. با تداوم انسداد، فرد به دنبال خستگی تنفسی، دچار نارسایی تنفسی می‌گردد.

هرچند این تغییرات عموماً برگشت‌پذیر بوده و در افراد غیرباردار سالم به خوبی تحمل می‌شوند، اما حتی مراحل اولیه آسم نیز ممکن است برای زنان باردار و جنین‌های آنها خطرناک باشد. این مسأله به علت کاهش ظرفیت باقیمانده عملکردی و افزایش شانت مؤثر در زنان باردار و در نتیجه استعداد بیشتر این افراد برای ابتلا به هیپوکسی و هیپوکسمی است.

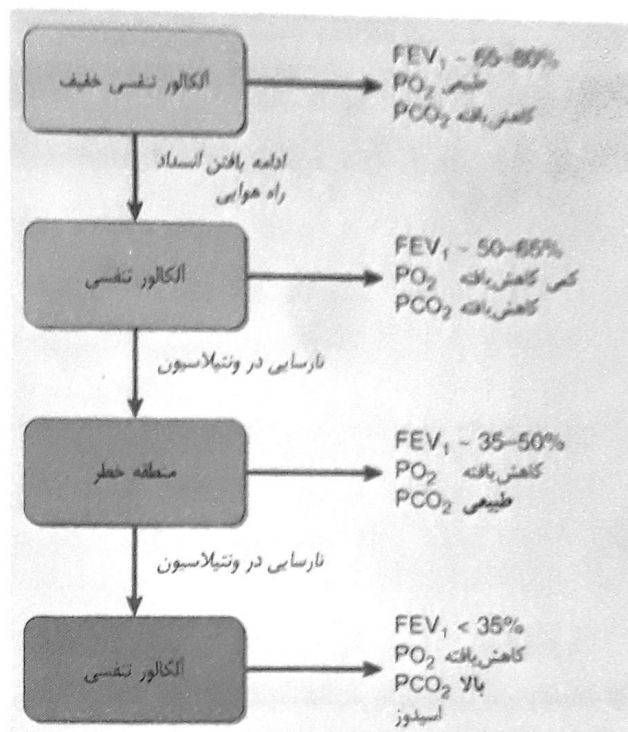
مورد بارداری در زنان مبتلا به آسم و مقایسه آنها با افراد غیرمبتلا به این نتیجه رسیدند که ریسک اکثر عوارض زایمانی در افراد مبتلا به آسم بالاتر نیست. Cossette و همکاران (۲۰۱۳)، رابطه غیر اختصاصی میان عوارض پری‌ناتال با افزایش دوز کورتیکواستروئیدی استنشاقی مشاهده کردند.

به نظر می‌رسد که افزایش قابل توجه مرگ‌ومیر، با پیشرفت بیماری و کنترل نامناسب در ارتباط باشد. به عنوان مثال، محققان شبکه MFMU (واحد‌های طب مادر و جنین)، ۱۶۸۷ مورد حاملگی را در افراد مبتلا به آسم با ۸۸۱ مورد حاملگی در افراد گروه شاهد مقایسه نمودند؛ آنها به این نتیجه رسیدند که در زنان مبتلا به آسم، احتمال زایمان پیش از هفته ۳۷ افزایش نمی‌یابد (Dombrowski, ۲۰۰۴a). البته در زنان مبتلا به آسم شدید، احتمال زایمان پیش از هفته ۳۷ حدود ۲ برابر بود. Triche و همکاران وی (۲۰۰۴) با بررسی آینده‌نگر ۶۵۶ زن باردار مبتلا به آسم و ۱۰۵۲ زن باردار غیر مبتلا به این نتیجه رسیدند که در آسم متوسط یا شدید (صرف نظر از درمان یا عدم درمان)، خطر پره‌اکلامپسی افزایش می‌یابد. نتایج مطالعه شبکه MFMU نشان می‌دهد که FEV_1 (حجم بازدمی اجباری در ثانیه اول) با وزن هنگام تولد ارتباط مستقیم و با هیپرتانسیون بارداری و زایمان پره‌ترم ارتباط معکوس دارد (Schatz, ۲۰۰۶).

عوارض مادری بالقوه کشنده استاتوس آسماتیکوس عبارتند از: خستگی عضلات همراه با ایست تنفسی، پنوموتوراکس، پنومومدیاستینوم، کور پولمونل^۱ حاد و آریتمی‌های قلبی. عجیب نیست که در موارد نیاز به تهویه مکانیکی، نرخ مرگ‌ومیر مادری و پری‌ناتال به نحو قابل توجهی بالاتر است.

آثار آسم بر روی جنین

همانگونه که بحث شد، در صورت کنترل مناسب آسم، پیامدهای پری‌ناتال عموماً خوب است. به عنوان مثال، در مطالعه شبکه MFMU، هیچ عارضه نوزادی قابل توجهی که ناشی از آسم باشد، گزارش نشد (Dombrowski, ۲۰۰۴a)؛ البته بایستی به این نکته توجه داشت که در مطالعه مزبور، موارد آسم شدید نادر بودند. با این حال، مطالعات انسانی و حیوانی نشان می‌دهند که در صورت بروز آلکالوز تنفسی، جنین درست پیش از آن که آلکالوز، اکسیژناسیون مادر را مختل کند، دچار هیپوکسمی



تصویر ۱-۵۱ مراحل بالینی آسم.

در مقابل، Wendel و همکاران وی (۱۹۹۶) گزارش نمودند که تنها یک درصد از زنان در حین زایمان دچار حملات آسم می‌شوند. Mabie و همکاران وی (۱۹۹۲) در بررسی‌های خود به این نتیجه رسیدند که احتمال وقوع حملات آسم پس از زایمان سزارین ۱۸ برابر زایمان واژینال است.

پیامدهای بارداری

خرف ۲۰ سال گذشته، پیامدهای بارداری در افراد مبتلا به آسم بهبود یافته‌اند. ممکن است بروز دکولمان در زنان مبتلا به آسم، مختصری افزایش یابد (Blais, ۲۰۱۳). در جدول ۲-۵۱، پیامدهای مادری و پری‌ناتال ۳۰۰۰۰ مورد حاملگی را در زنان مبتلا به آسم مشاهده می‌کنید. گاه نتایج مطالعات مختلف با یکدیگر همخوانی ندارند. به عنوان مثال، در برخی مطالعات نرخ بروز پره‌اکلامپسی، زایمان پره‌ترم، وزن کم هنگام تولد و مرگ‌ومیر پری‌ناتال در زنان مبتلا به آسم اندکی بالاتر گزارش شده است (Murphy, ۲۰۱۱). براساس گزارش دیگر در زنان مبتلا به آسم، نرخ بروز دکولمان جفت و پاره شدن پره‌ترم پرده‌ها اندکی بالاتر است (Getahun, ۲۰۰۶; Wang, ۲۰۱۴). با این حال، در اروپا Tata و همکاران وی (۲۰۰۷) با بررسی ۳۷۵۸۵

جدول ۲-۵۱. پیامدهای مادری و پری‌ناتال در بارداری‌های همراه آسم

| مطالعه | تعداد بیماران | هیپر تانسیون بارداری ^a | محدودیت رشد | زایمان پره‌ترم |
|--------------------|---------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Liu (۲۰۰۱) | ۲۱۹۳ | ۱۳ | ۱۲ | ۱۰ |
| Dombrowski (۲۰۰۴a) | ۱۷۳۹ | ۱۲/۲ ^b | ۷/۱ ^b | ۱۶ ^b |
| Mendola (۲۰۱۳) | ۱۷۰۴۴ | ۱۰/۲ ^c | بیان نشده است | ۱۴/۸ ^c |
| Cossette (۲۰۱۳) | ۷۳۷۶ | بیان نشده است | ۱۳/۵ ^c | ۹/۵ ^c |
| متوسط تقریبی | ۲۸۳۵۲ | ~۱۱ | ~۱۱ | ~۱۳ |

^a شامل سندرم‌های پره‌اکلامپسی

^b میزان بروز اختلاف قابل توجهی با گروه کنترل یا جمعیت عمومی زنان ندارد.

^c میزان بروز اختلاف قابل توجهی با گروه کنترل یا جمعیت عمومی زنان دارد.

راه‌های هوایی ارتباط ندارد. معاینه بالینی نیز نمی‌تواند به دقت شدت آسم را پیشگویی کند. در این زمینه، نشانه‌های بالینی مفید عبارتند از، تنفس دشوار، تاکی‌کاردی، نبض پارادوکس^۱، افزایش طول بازدم و استفاده از عضلات فرعی تنفس. نشانه‌های حملات بالقوه‌کننده آسم شامل سیانوز مرکزی و تغییر سطح هوشیاری است.

آنالیز گازهای خون شریانی، ابزاری ابژکتیو جهت سنجش اکسیژناسیون مادر، تهویه و وضعیت اسید-باز در اختیار ما قرار می‌دهد. با توجه به این داده‌ها، می‌توان شدت حملات حاد آسم را مورد ارزیابی قرار داد (تصویر ۱-۵۱). Wendel و همکاران وی (۱۹۹۶) در یک بررسی آینده‌نگر به این نتیجه رسیدند که آنالیز روتین گازهای خون شریانی، به درمان اکثر زنان بارداری که جهت کنترل آسم نیازمند بستری در بیمارستان هستند، کمکی نمی‌کند. نتایج آنالیز گازهای خون شریانی، بایستی با توجه به مقادیر نرمال بارداری تفسیر گردد. به عنوان مثال در زنان باردار، $P_{CO_2} > 35 \text{ mmHg}$ همراه با $pH < 7.35$ ، دال بر هیپرونتیلیسیون و احتباس CO_2 است.

آزمون عملکرد ریه^۲ (PFT) بایستی به طور روتین در درمان آسم حاد و مزمن به کار گرفته شود. بهترین معیارهای نشان‌دهنده شدت آسم عبارتند از FEV_1 و $PEFR$ (حد اکثر سرعت جریان بازدمی). $FEV_1 < 1L$ (یا کمتر از ۲۰٪ حد مورد انتظار)، نشان‌دهنده آسم شدید است؛ خصوصیات آسم شدید

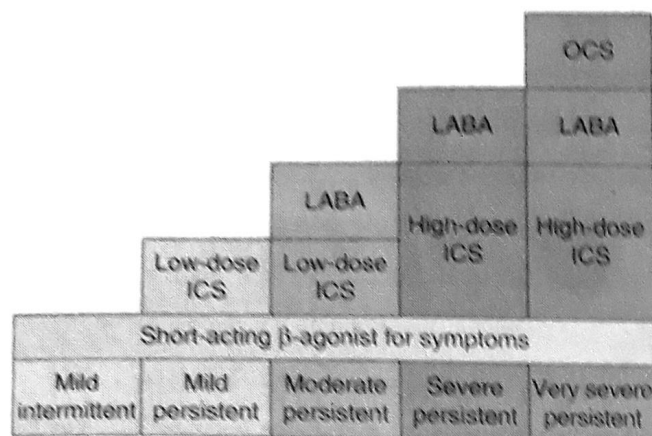
می‌گردد (Rolston, ۱۹۷۴). عقیده بر این است که کاهش جریان خون رحم، کاهش بازگشت وریدی در مادر و شیفت منحنی تفکیک هموگلوبین به چپ (در اثر آلوکالوز)، جان جنین را به خطر می‌اندازد (فصل ۴۷).

پاسخ جنین به هیپوکسمی مادر عبارت است از: کاهش جریان خون ناف، افزایش مقاومت عروق ریوی و سیستمیک و کاهش برون‌ده قلب. مشاهدات Bracken و همکاران وی (۲۰۰۳) مؤید این است که هر چه آسم شدیدتر باشد، احتمال بروز محدودیت رشد جنین بیشتر است. با عنایت به این واقعیت که با افزایش شدت آسم ممکن است جنین به مخاطره بیفتد، ضرورت درمان تهاجمی بایستی بیش از پیش مد نظر قرار گیرد. در واقع، پایش پاسخ جنین، شاخصی از وضعیت مادر است.

آثار نامطلوب یا تراتوژنیک احتمالی داروهایی که برای کنترل آسم مورد استفاده قرار می‌گیرند، نگرانی‌هایی را برانگیخته‌اند. مطالعات متعددی، احتمال خطر مختصر بیشتر ناهنجاری‌های مختلف مانند شکاف لب و کام و طیف اختلالات اوتیسم را گزارش کرده‌اند. با این حال تمام مطالعات این موضوع را تأیید نکرده‌اند (Eltonsy, ۲۰۱۶; Gidaya, ۲۰۱۶; Murphy, ۲۰۱۳b; Wang, ۲۰۱۴). نگران‌کننده است که تا نیمی از زنان، درمان اولیه را بین هفته‌های ۵ و ۱۳ بارداری ترک می‌کنند (Enriquez, ۲۰۰۶).

■ ارزیابی بالینی

شدت علائم آسم عموماً با معیارهای عینی تهویه یا عملکرد



تصویر ۲-۵۱ رویکرد چند قدمی به درمان آسم ICS: کورتیکواستروئیدهای استنشاقی: LABA: β آگونیستهای طولانی اثر: OCS: کورتیکواستروئیدهای خوراکی.

مورد استفاده قرار می‌گیرند. هدف درمان، کاهش مصرف بتا آگونیست‌ها برای تخفیف علائم است. در کانادا، یک مطالعه مورد-شاهدی بر روی بیش از ۱۵۶۰۰ زن غیرباردار مبتلا به آسم نشان‌دار که استفاده از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی میزان بستری را تا ۸۰ درصد کاهش می‌دهد (Blais, ۱۹۹۸). Wendel و همکاران وی (۱۹۹۶) در بیمارستان پارکلند گزارش نمودند که در زنان باردار مبتلا به آسم، درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در کنار تجویز آگونیست‌های بتا، میزان بستری شدن مجدد به علت حملات شدید آسم را ۵۵ درصد کاهش می‌دهد.

از زمان در دسترس قرار گرفتن کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، از تثویلین کمتر استفاده شده است. تثویلین فواید کم و میزان اثرات جانبی زیادی دارد. با این حال، در صورتی که پاسخ اولیه به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و بتا آگونیست‌ها مطلوب نباشد، از بعضی مشتقات تثویلین برای درمان نگهدارنده خوراکی استفاده می‌شود (Dom-browski, ۲۰۱۴b).

داروی ضد لکوترین^۱ (شامل زیلوتن^۲، زفیرلوکاست^۳ و مونته‌لوکاست^۴)، از سنتز لکوترین‌ها جلوگیری می‌کنند. جهت پیشگیری می‌توان این داروها را به صورت خوراکی یا استنشاقی مورد استفاده قرار داد؛ تعدیل‌کننده‌های لکوترین در بیماری حاد

عبارتند از: هیپوکسی، پاسخ ضعیف به درمان و نرخ بالای عود. بین FEV_1 و همبستگی خوبی برقرار است: PEFr با دستگاه‌های ارزان قیمت قابل حمل به دقت قابل اندازه‌گیری می‌باشد. بهتر است PEFr پایه هر فرد در زمانی که وی فاقد علامت است اندازه‌گیری شود تا بدین وسیله در مواقعی که شخص علامت‌دار است، ابزاری برای مقایسه در اختیار داشته باشیم.

■ درمان آسم مزمن

درمان آسم توسط یک تیم با تجربه سودمندترین پیامدها را برای بیمار به همراه خواهد داشت (Bonham, ۲۰۱۷; Lim, ۲۰۱۴; Wendel, ۱۹۹۶). دستورالعمل‌های درمانی عبارتند از:

- آموزش بیمار - درمان کلی آسم و اثر آن بر روی بارداری.
- عوامل محرک محیطی - اجتناب یا کنترل. عفونت‌های ویروسی (شامل سرماخوردگی)، عوامل محرک شایعی هستند (Ali, ۲۰۱۳; Murphy, ۲۰۱۳a).
- ارزیابی عینی عملکرد ریوی و سلامت جنین - پایش با FEV_1 و PEFr.
- درمان دارویی - مصرف دوز و ترکیب مناسب داروها برای کنترل بیماری و درمان حملات آسم. کمپلیانس بیمار می‌تواند مشکل‌زا باشد و بررسی دوره‌ای داروها کمک‌کننده است (Sawicki, ۲۰۱۲).

به‌طورکلی، در زنان مبتلا به آسم متوسط تا شدید، بایستی روزانه دوبار FEV_1 و PEFr را اندازه‌گیری و ثبت نمود. ایده‌آل آن است که FEV_1 بالاتر از ۸۰ درصد حد مورد انتظار باشد. در مورد PEFr، مقادیر مورد انتظار در محدوده ۳۸۰ تا ۵۵۰ L/min قرار دارند. مقادیر پایه در هر فرد متفاوت بوده و درمان را می‌توان بر همین اساس تعدیل و تنظیم نمود (ACOG, ۲۰۱۶a; Rey, ۲۰۰۷).

درمان به شدت بیماری بستگی دارد. هیچ رژیم درمانی برای درمان بیماران مبتلا به آسم در بارداری به صورت همگانی پذیرفته نشده است (Bain, ۲۰۱۴). هر چند بتا آگونیست‌ها به رفع اسپاسم برونش‌ها کمک می‌کنند، اما این کورتیکواستروئیدها هستند که جزء التهابی را درمان می‌نمایند. رژیم‌های توصیه شده برای درمان سرپایی، در تصویر ۲-۵۱ فهرست شده‌اند. در آسم خفیف، عموماً بتا آگونیست‌های استنشاقی کفایت می‌کنند. در آسم پایدار، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی هر ۳ تا ۴ ساعت

1- anti leukotriene
3- zafirlukast

2- zileuton
4- montelukast

مؤثر نیستند (Barnes, ۲۰۱۵). برای درمان نگهدارنده می‌توان از تعدیل‌کننده‌های لکوترین در کنار کورتیکواستروئیدهای استنشاقی استفاده نمود؛ این امر، امکان به حداقل رساندن دوز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی را فراهم می‌آورد. قریب به نیمی از بیماران، با این داروها بهبود می‌یابند. تأثیر این داروها به اندازه کورتیکواستروئیدهای استنشاقی نیست. تجارب اندکی در رابطه با مصرف این داروها در دوران بارداری وجود دارد (Fanta, ۲۰۰۹). کرومونها شامل کرومولین و نیدوکرومیل^۱، از دگرانولاسیون ماست سل‌ها جلوگیری می‌نمایند. این داروها در درمان آسم حاد مؤثر نبوده و تنها به صورت طولانی‌مدت جهت پیشگیری مصرف می‌شوند.

■ درمان آسم حاد

درمان آسم حاد در زنان باردار و غیرباردار مشابه است. یکی از موارد استثنا، پایین بودن قابل توجه آستانه بستری در زنان باردار است. تجویز مایعات داخل وریدی می‌تواند به پاکسازی ترشحات ریوی کمک کند؛ اکسیژن مکمل از طریق ماسک تجویز می‌گردد. هدف از درمان آن است که PO_2 در سطوح بالاتر از ۶۰ mmHg (و ترجیحاً در سطوح نرمال) حفظ شده و میزان اشباع اکسیژن نیز به ۹۵ درصد برسد. آزمون عملکرد پایه ریوی شامل سنجش FEV_1 یا $PEFR$ است. از طریق پالس اکسیمتری مداوم و پایش الکترونیکی جنین می‌توان اطلاعات مفیدی را بدست آورد. آنتی‌بیوتیک‌ها به جز در موارد پنومونیت همراه تجویز نمی‌شوند، که عامل آن در صفحات بعد شرح داده خواهد شد (Terraneo, ۲۰۱۴).

درمان خط اول آسم حاد شامل نوعی آگونیست بتا آدرنرژیک (مانند تربوتالین، آلبوترول، ایزواتارین، اپی‌نفرین، ایزوپروترنول یا متاپروترنول) است که به صورت زیرجلدی، خوراکی یا استنشاقی تجویز می‌گردد. در زنان شدیداً بدحال می‌توان این داروها را به صورت وریدی تجویز کرد (Barnes, ۲۰۱۵). این داروها به گیرنده‌های اختصاصی خود در سطح سلول‌ها متصل شده و با فعال ساختن آنزیم آدنیلیل سیکلاز باعث افزایش cAMP داخل سلولی می‌گردند؛ این امر، شل شدن (relaxation) عضلات صاف برونش‌ها را تعدیل می‌نماید. جهت درمان سرپایی از بتا آگونیست‌های طولانی‌اثر استفاده می‌شود. در صورتی که کورتیکواستروئیدهای استنشاقی قبلاً جهت درمان نگهدارنده مورد استفاده قرار نگرفته باشند، می‌توان تجویز

آنها را آغاز نمود. در صورتی که پاسخ در این مرحله رضایت‌بخش نباشد، می‌توان داروی آنتی‌کولینرژیک را به صورت اسپری تجویز کرد (Barnes, ۲۰۱۵). در حملات شدید، منیزیم سولفات می‌تواند مفید باشد. کورتیکواستروئیدها بایستی هر چه زودتر برای تمام بیماران مبتلا به آسم شدید تجویز شوند. در صورت عدم پاسخ مناسب به درمان، از کورتیکواستروئیدهای خوراکی یا تزریقی استفاده می‌شود (Lazarus, ۲۰۱۰). یکی از رژیم‌ها، به صورت پردنیزولون یا پردنیزون خوراکی یا متیل پردنیزولول وریدی با دوز ۳۰ تا ۴۵ میلی‌گرم در طول روز برای ۵ تا ۱۰ روز بدون کاهش دوز می‌باشد (Barnes, ۲۰۱۵). از آن جایی که شروع اثر کورتیکواستروئیدها چند ساعت به طول می‌انجامد، در آسم حاد، این داروها از همان ابتدا همراه با بتا آگونیست‌ها تجویز می‌گردند.

در این مقطع زمانی، اقدامات درمانی بعدی، به پاسخ فرد به درمان بستگی دارد. اگر درمان اولیه با آگونیست‌های بتا موجب شود که FEV_1 یا $PEFR$ به بالای ۷۰ درصد حد پایه برسد، آن‌گاه می‌توان ترخیص بیمار را مد نظر قرار داد. نظارت مستمر می‌تواند در برخی بیماران مفید واقع شود. مقتضی است بیمارانی که دچار دیسترس تنفسی واضح بوده یا پس از تجویز سه دوز آگونیست بتا، FEV_1 یا $PEFR$ آنها همچنان کمتر از ۷۰ درصد حد مورد انتظار است، در بیمارستان بستری شوند (Lazarus, ۲۰۱۰). درمان شدید آسم شامل تجویز بتا آگونیست‌های استنشاقی، کورتیکواستروئیدهای داخل وریدی و نظارت دقیق از حیث تشدید دیسترس تنفسی یا خستگی تنفسی می‌باشد (Racusin, ۲۰۱۳). این افراد بایستی در بخش زایمان، بخش مراقبت‌های ویژه یا بخش مراقبت‌های حد واسط بستری شوند (Dombrowski, ۲۰۰۶؛ Zeeman, ۲۰۰۳).

استاتوس آسماتیکوس و نارسایی تنفسی

هر نوع آسم شدیدی که پس از ۳۰ تا ۶۰ دقیقه به درمان شدید پاسخ ندهد، استاتوس آسماتیکوس خوانده می‌شود. این بیماری توسط بعضی از پزشکان، علایم وخیم آسم^۲ نامیده می‌شود (Kenyon, ۲۰۱۵). درمان بیماران غیرباردار مبتلا به استاتوس آسماتیکوس در بخش مراقبت‌های ویژه، در اکثر موارد پیامدهای خوبی به دنبال دارد. در صورت وخیم‌تر شدن وضعیت تنفسی

جامعه، به ندرت دخیل هستند. در برونشیت حاد، سرفه عموماً ۱۰ تا ۲۰ روز (به طور متوسط ۱۸ روز) و گاه یک ماه یا بیشتر طول می‌کشد. طبق رهنمودهای کالج پزشکان قفسه سینه آمریکا (۲۰۰۶)، تجویز روتین آنتی‌بیوتیک‌ها ناموجه است (Smith, ۲۰۱۴).

پنومونی

پنومونی به عنوان یکی از عمل مهم مرگ در ایالات متحده مطرح است (Heron, ۲۰۱۶). در حال حاضر پنومونی‌ها به چند گروه تقسیم می‌گردند. پنومونی‌های اکتسابی از جامعه^۱ (CAP) اغلب در زنان جوان سالم (از جمله در دوران بارداری) مشاهده می‌شوند. پنومونی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی^۲ (HCAP) در بیمارانی ایجاد می‌شوند که در بخش‌های سرپایی تحت درمان قرار می‌گیرند؛ این نوع پنومونی، شباهت زیادی به پنومونی‌های اکتسابی از بیمارستان (HAP) دارند.

در بسیاری از موارد پنومونی اکتسابی از جامعه، عامل بیماری‌زا شناسایی نمی‌شود. در بررسی اخیر مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC) بر روی حدود ۲۵۰۰ فرد بالغ مبتلا به پنومونی، تنها در ۳۸ درصد موارد عوامل بیماری‌زا شناسایی شدند (Jain, ۲۰۱۵). این موارد شامل ویروس‌ها (۲۳ درصد)، باکتری‌ها (۱۱ درصد)، هر دو (۳ درصد)، و قارچ و آغازیان در یک درصد موارد بود. نیمی از ایزوله‌های باکتریایی استریتوکوک پنومونیه بودند.

در زنان باردار، پنومونی‌های اکتسابی از جامعه نسبتاً شایع‌اند. Brito (۲۰۱۱؛ Sheffield, ۲۰۰۹). طبق گزارش Gazmararian و همکاران وی (۲۰۰۲)، پنومونی مسئول ۴/۲ درصد از بستری‌های پیش از زایمان به علل غیرمامایی است. پنومونی هم‌چنین اندیکاسیون شایعی برای بستری مجدد بیمار پس از زایمان است (Belfort, ۲۰۱۰). در فصل آنفلوانزا، میزان بستری افراد به علت بیماری‌های تنفسی نسبت به سایر فصول سال دو برابر می‌شود (Cox, ۲۰۰۶). در زنان جوان، مرگ ناشی از پنومونی نادر است، اما در دوران بارداری، پنومونیت‌های شدیدی که با کاهش قابل توجه ظرفیت تهویه‌ای همراه باشند، به خوبی

مادر علی‌رغم درمان تهاجمی، لوله‌گذاری (انتوباسیون) زودهنگام بایستی مد نظر قرار گیرد (تصویر ۱-۵۱). اندیکاسیون‌های تهویه مکانیکی عبارتند از: خستگی تنفس، احتباس دی‌اکسیدکربن و هیپوکسمی (Chan, ۲۰۱۵). Lo و همکاران (۲۰۱۳) زنی مبتلا به استاتوس آسماتیکوس را توصیف کرده‌اند که زایمان سزارین جهت تأثیرگذاری تهویه در وی الزامی بود. Andrews (۲۰۱۳) مطرح نمود که چنین شرایط بالینی ناشایع‌اند.

■ زایمان و وضع حمل

درمان‌های نگهدارنده در طول زایمان ادامه می‌یابند. به افرادی که طی ۴ هفته ماقبل، تحت درمان با استروئیدهای سیستمیک بوده‌اند، دوز استرسی کورتیکواستروئیدها^۱ تجویز می‌شود. بدین منظور، دوز معمول شامل ۱۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون داخل وریدی است که در طول لیبر و ۲۴ ساعت پس از زایمان، هر ۸ ساعت تجویز می‌گردد. FEV₁ و PEFr بایستی در بدو بستری مورد اندازه‌گیری قرار گرفته و در صورت بروز علائم، به صورت سریال اندازه‌گیری شوند.

جهت بلوغ دهانه رحم و القای زایمان، از اکسی‌توسین یا پروستاگلاندین‌های E₁ یا E₂ استفاده می‌شود. جهت وضع حمل، نارکوتیک‌هایی که موجب رهاسدن هیستامین نمی‌شوند (مانند فنتانیل)، برمپیدین ارجح هستند و آنالژزی اپیدورال روش ایده‌آل محسوب می‌شود. در زایمان‌های جراحی، بی‌دردی هدایتی ارجح است، زیرا لوله‌گذاری تراکتال می‌تواند زمینه‌ساز برونکواسپاسم شدید شود. خونریزی‌های پس از زایمان، با استفاده از اکسی‌توسین یا پروستاگلاندین E₁ یا E₂ درمان می‌گردند. استفاده از پروستاگلاندین F_{2α} یا مشتقات ارگوتامین ممنوع است، زیرا این داروها می‌توانند باعث برونکواسپاسم قابل توجه شوند.

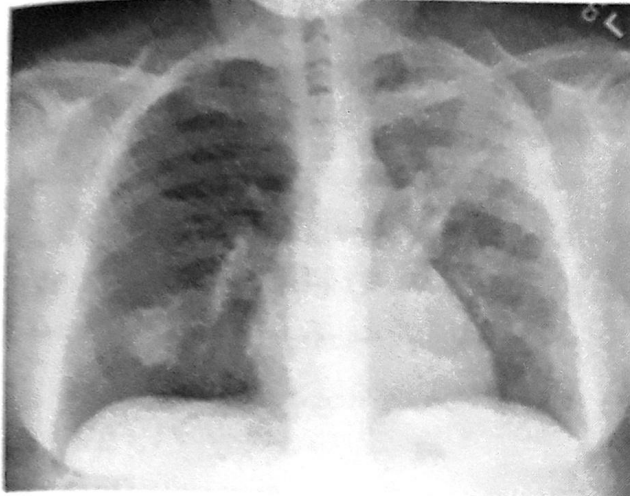
برونشیت حاد

عفونت مجاری هوایی بزرگ، با سرفه بدون پنومونیت تظاهر می‌یابد. برونشیت حاد در بزرگسالان (خصوصاً در زمستان) شایع است. عفونت عموماً ناشی از ویروس‌هایی چون ویروس آنفلوانزای A و B، ویروس پاراآنفلوانزا، ویروس سین‌سیشیال تنفسی، کرونا ویروس‌ها، آدنوویروس‌ها و رینوویروس‌هاست (Wenzel, ۲۰۰۶). باکتری‌های عامل پنومونی‌های اکتسابی از

1- stress-dose corticosteroids

2- community-acquired pneumonia

3- health-care-associated pneumonia



تصویر ۳-۵۱ رادیوگرافی قفسه سینه در زنان بارداری که دچار پنومونی لوب تحتانی راست و فوقانی چپ می‌باشد. ارتشاح‌های کروی قاعده راست و فوقانی چپ با تشخیص همخوانی دارد.

بیماری‌زای شایعی ظاهر شده است که ممکن است متجر به پنومونی نکروزان شود (Mandell, ۲۰۱۵؛ Moran, ۲۰۱۳). گاهی، بیماری لژیونرخ می‌دهد (Close, ۲۰۱۶).

تشخیص

علائم تبیک پنومونی عبارتند از سرفه، تنگی نفس، خلط و درد پلورتیک قفسه سینه. کسالت و علائم خفیف درگیری دستگاه تنفسی فوقانی عموماً پیش از علائم نامبرده تظاهر می‌یابند؛ معمولاً لکوسیتوز خفیف نیز وجود دارد. رادیوگرافی قفسه سینه برای تشخیص ضروری است، اما با این روش نمی‌توان اتیولوژی پنومونی را به طور دقیق پیش‌بینی نمود (تصویر ۳-۵۱). تنها در کمتر از نیمی از موارد می‌توان عامل بیماری‌زای مسئول بیماری را شناسایی نمود. طبق نظر انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا (IDSA) و انجمن توراکس آمریکا (ATS)، انتخاب تست‌های مورد نیاز برای شناسایی عامل بیماری‌زا، اختیاری است (Mandell, ۲۰۰۷). به این ترتیب، استفاده روتین از کشت خلط، آزمون‌های سرولولژیک، تست آگلوتینین سرد و آزمون‌های مربوط به آنتی‌ژن‌های باکتریایی توصیه نمی‌شود. در بیمارستان پارکلند، یکی از موارد استثنا،

تحمل نمی‌شوند (Callaghan, ۲۰۱۵؛ Rogers, ۲۰۱۰). این تعمیم به نظر می‌رسد. هیپوکسمی و اسیدوز چندان توسط جنین تحمل نمی‌شوند و این عوامل اغلب باعث تحریک زایمان پره‌ترم پس از اواسط بارداری می‌گردند. از آن جایی که اکثر موارد پنومونی متعاقب بیماری‌های دستگاه تنفس فوقانی بروز می‌کنند، پایدار ماندن یا تشدید علائم بیماری‌های دستگاه تنفس فوقانی ممکن است نشانه بروز پنومونی باشد. در تمام زنان بارداری که در آنها شک به پنومونی وجود دارد، انجام رادیوگرافی قفسه سینه الزامی است.

■ پنومونی‌های باکتریایی

بسیاری از باکتری‌هایی که باعث پنومونی‌های اکتسابی از جامعه می‌شوند (مانند استریتوکوک پنومونیه)، بخشی از فلور نرمال بدن هستند. از جمله عواملی که رابطه همزیستی بین باکتری‌های کلونیزه شده و سدهای فاگوسیتی مخاطی را مختل می‌کنند، می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود: عفونت با یک سوش ویروال و بروز عفونت‌های باکتریایی به دنبال یک عفونت ویروسی. استعمال دخانیات و برونشیت مزمن زمینه را برای کلونیزاسیون استریتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا و گونه‌های لژیونلا مساعد می‌کنند. سایر عوامل خطر ساز عبارتند از: آسم، افراط در مصرف مشروبات الکلی و عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) (Sheffield, ۲۰۰۹).

میزان بروز و علل

بارداری فی‌نفسه زمینه را برای ابتلا به پنومونی مساعد نمی‌سازد. Jin و همکاران وی (۲۰۰۳) گزارش نمودند که نرخ بستری پیش از زایمان به علت پنومونی در آلبرتا (کانادا)، ۱/۵ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ زایمان است، که با نرخ ۱/۴۷ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ نفر در زنان غیرباردار تقریباً برابر است. Yost و همکاران وی (۲۰۰۰) نیز با بررسی ۷۵۰۰۰ زن باردار مبتلا به پنومونی در بیمارستان پارکلند، نرخ بستری را ۱/۵ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ زایمان گزارش نمودند. در بزرگسالان، بیش از نیمی از پنومونی‌ها، ویروسی است؛ یک چهارم موارد باکتریایی بوده و استریتوکوک پنومونیه نیمی از این موارد را شامل می‌شود. در طول سال‌های گذشته، استافیلوکوک اورثوس مقاوم به متی‌سیلین اکتسابی از جامعه (CA-MRSA) به عنوان عامل

(۲۰۰۳)، از ۵۱ زن بارداری که به تهویه مکانیکی نیازمند بودند، ۱۲ درصد دچار پنومونی بودند.

درمان ضد میکروبی و ضد ویروسی اولیه، به صورت تجربی (empiric) صورت می‌گیرد (Mandell, ۲۰۱۵). از آن جایی که در بزرگسالان، اکثر پنومونی‌ها، ناشی از پنوموکوک، مایکوپلاسما یا کلامیدوفیلیا می‌باشند، درمان تک‌دارویی اولیه، با استفاده از نوعی ماکرولید (آزیترومایسین، کلاریترومایسین یا اریترومایسین) صورت می‌گیرد (جدول ۴-۵۱). Yost و همکاران وی (۲۰۰۰) با بررسی ۹۹ زن باردار مبتلا به پنومونی‌های فاقد عارضه به این نتیجه رسیدند که درمان تک‌دارویی با اریترومایسین (ابتدا به صورت داخل وریدی و سپس به شکل خوراکی)، به جز یک مورد، در تمام بیماران مؤثر بود. در فصل آنفلوانزا، ما به صورت روتین درمان با اسلتامیویر را همراه با درمان تجربی پنومونی باکتریایی تجویز می‌کنیم.

در زنان بارداری که براساس معیارهای جدول ۳-۵۱، مبتلا به فرم شدید بیماری هستند، طبق دستورالعمل‌های IDSA/ATS Mandell و همکاران وی (۲۰۰۷) توصیه می‌کنند یکی از درمان‌های زیر به کار گرفته شود: (۱) نوعی فلوروکینولون تنفسی (لووفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین و جمی‌فلوکساسین^۲) یا (۲) یک بتالاکتام به اضافه نوعی ماکرولید؛ بتالاکتام‌های ارجح عبارتند از آموکسی‌سیلین - کلاوولانات و دوزهای بالای آموکسی‌سیلین؛ بتالاکتام‌های جایگزین شامل سفتریاکسون، سفپودوکسیم و سفوروکسیم هستند (جدول ۴-۵۱). در مناطقی که پنوموکوک‌های جدا شده به ماکرولیدها «بسیار مقاوم» باشند، بهتر است از رژیم‌های جایگزین استفاده شود. خطر تراوتوژنیسیته^۱ فلوروکینولون‌ها پایین است؛ این داروها در صورت وجود اندیکاسیون بایستی مورد استفاده قرار گیرند (Briggs, ۲۰۱۵). در صورت شک به استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین اکتسابی از جامعه، ونکومایسین یا لینزولید به رژیم دارویی اضافه می‌گردد (Mandell, ۲۰۱۵؛ Moran, ۲۰۱۳؛ Wunderink, ۲۰۱۳).

عموماً با فروکش کردن تب ظرف ۲ تا ۴ روز بعد، بهبود بالینی طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت هویدا می‌گردد. حدود ۶ هفته طول می‌کشد تا نهای غیرطبیعی رادیوگرافیک به طور کامل از بین بروند (Torres, ۲۰۰۸). تشدید بیماری یکی از فاکتورهای

| |
|---|
| جدول ۳-۵۱. معیارهای مربوط به فرم شدید پنومونی‌های اکتسابی از جامعه ^۱ |
| تعداد تنفس: ۳۰ بار در دقیقه یا بیشتر |
| نسبت PaO_2 به FiO_2 : ۲۵۰ یا کمتر |
| ارتشاح چندلویی |
| کنوزیون امتخت شدن آگاهی به زمان و مکان |
| لکوسی (WBC < ۴۰۰۰/ μ L) |
| ترومبوسیتوپنی (شمارش پلاکتی زیر ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر) |
| هیپوترمی (دمای مرکزی زیر ۳۶°C) |
| پروژ هیپوتانسیون که جایگزینی تهاجمی مایعات را ضروری سازد |
| معیارهای انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا/ انجمن توراکس آمریکا |

استفاده از تست‌های سرولوژیک فوری^۱ جهت شناسایی ویروس‌های آنفلوانزای A و B است (Sheffield, ۲۰۰۹).

درمان

هر چند بسیاری از افراد بزرگسال سالم را می‌توان به صورت سرپایی درمان نمود، لیکن ما در بیمارستان پارکلند، تمام زنان بارداری که پنومونی آنها با انجام رادیوگرافی به اثبات رسیده باشد را بستری می‌نماییم. در صورت پیگیری مطلوب می‌توان بیمار را به صورت سرپایی درمان نموده و یا به مدت ۲۳ ساعت تحت نظر قرار داد. حداقل در مورد بیماران غیر باردار، می‌توان از شاخص شدت پنومونی (PSI و سیستم امتیازدهی CURB-6S برای راهنمایی بستری استفاده کرد (Mandell, ۲۰۱۵). هیچ یک از این موارد در بارداری مطالعه نشده است. در صورت وجود عوامل خطر سازی که در جدول ۳-۵۱ فهرست شده‌اند، بایستی هر چه سریع‌تر بیمار را بستری نمود.

در فرم شدید بیماری، توصیه می‌شود بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه یا بخش مراقبت‌های حد واسط بستری شود. حدود ۲۰ درصد از زنان بارداری که به علت پنومونی در بیمارستان پارکلند بستری می‌شوند، به این سطح از مراقبت‌ها نیاز پیدا می‌کنند (Zeeman, ۲۰۰۳). پنومونی شدید یکی از علل نسبتاً شایع سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) در دوران بارداری است؛ در این موارد، گاه استفاده از تهویه مکانیکی ضرورت می‌یابد (فصل ۴۷). در مطالعه Jenkins و همکاران وی

1- rapid serologic testing

2- Gemifloxacin

جدول ۴-۵۱. درمان تجربی ضد میکروبی برای پنومونی اکتسابی از جامعه

بدون عارضه، سالم از سایر لحاظ^a

ماکروئیدها^b، کلاریترومایسین یا آزیترومایسین
به علاوه

اسلتامیویر برای عفونت مشکوک آنفلوآنزای A
پنومونی شدید^c

فلوروکینولون های تنفسی؛ موکسی فلوکساسین، جمی فلوکساسین، یا لووفلوکساسین
یا

بتا لاکتام ها؛ آموکسی سیلین / کلاوولانیت، سنتریاکسون، سفوتاکسیم، یا سفوراکسیم به علاوه ماکرولید
به علاوه

اسلتامیویر برای عفونت مشکوک آنفلوآنزای A

^a استفاده به عنوان رژیم بستری یا سرپایی

^b در صورتی که بعد از زایمان باشد، داکسی سیکلین جایگزین می شود.

^c برای مشاهده معیارها به جدول ۳-۵۱ مراجعه کنید.

موارد مشاهده می گردند (Getahun, ۲۰۰۷; Shariatzadeh, ۲۰۰۶). در مطالعات قدیمی تر ذکر شده است که در زنان مبتلا به پنومونی، شیوع وزن کم هنگام تولد دو برابر بیشتر است (Sheffield, ۲۰۰۹). در یک مطالعه اخیر بر پایه جمعیت در تایوان که بر روی ۲۱۹۰۰۰ تولد انجام گرفت، میزان بروز شیرخواران پره ترم و دارای محدودیت رشد و همچنین پره اکلامپسی و زایمان سزارین به طور قابل توجهی افزایش پیدا کرده بود (Chen, ۲۰۱۲).

پیشگیری

دو واکسن پنوموکوک (فراورده ۲۳ سروتیپی قدیمی و واکسن جدیدتر ۱۳ سروتیپی) در بچه ها مورد استفاده قرار می گیرد (Swamy, ۲۰۱۵). واکسن پنوموکوک در مقابل ۲۳ سروتیپی که در آن گنجانده شده اند، محافظتی در حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد ایجاد می نماید. کاربرد واکسن پنوموکوک باعث کاهش ظهور پنوموکوک های مقاوم به دارو شده است (Kyaw, ۲۰۰۶). تجویز واکسن ۱۳ سروتیپی به زنان باردار سالم توصیه نمی شود. تجویز واکسن در موارد ذیل توصیه می گردد: افرادی که دچار نقص سیستم ایمنی هستند (مانند افراد مبتلا به عفونت HIV)؛ سابقه مصرف قابل توجه دخانیات؛ دیابت یا بیماری های قلبی، ریوی و کلیوی؛ فقدان طحال (به عنوان مثال در افراد مبتلا به بیماری

پروگنوستیک بد محسوب می شود. در صورت پایدار ماندن تب، پیگیری با رادیوگرافی توصیه می گردد. با این حال، حتی در مواردی که بهبودی بالینی حاصل شده است، حدود ۲۰ درصد از زنان دچار افزون جنب می گردند. توصیه می شود حداقل دوره درمان، پنومونی بدون عارضه، ۵ تا ۷ روز باشد (Musher, ۲۰۱۴). در ۱۵ درصد از موارد، درمان با شکست مواجه می شود؛ در این صورت لازم است از رژیم های آنتی بیوتیکی وسیع الطیف تر و تست های تشخیصی گسترده تر استفاده شود.

پیامد بارداری

پیش از کشف آنتی بیوتیک ها، قریب به یک سوم از زنان باردار مبتلا به پنومونی جان خود را از دست می دادند (Finland, ۱۹۳۹). علی رغم پیشرفت های زیادی که در حوزه درمان صورت گرفته است، نرخ مرگ و میر مادران و مرگ و میر پری ناتال همچنان قابل توجه است. در پنج تحقیقی که نتایج آنها پس از سال ۱۹۹۰ منتشر شد، نرخ مرگ و میر مادران در ۶۳۲ زن مورد بررسی، ۰/۸ درصد گزارش گردید. نکته مهم این جاست که حدود ۷ درصد از زنان مبتلا، به لوله گذاری (انتوباسیون) و تهویه مکانیکی نیازمند می شدند.

پاره شدن پیش از موعد پرده ها و زایمان پره ترم از عوارض شایع پنومونی هستند؛ این عوارض در نزدیک به یک سوم از

چهار زن فوت کردند. در صورتی که آنفلوانزا موجب ARDS شود، ممکن است اکسیژناسیون غشایی خارج بدن (ECMO) زندگی فرد را نجات دهد (Anselmi, ۲۰۱۵؛ Saad, ۲۰۱۶).

پنومونیت آنفلوانزایی اولیه با تولید خلط اندک و نمای ارتشاح بینابینی در رادیوگرافی مشخص می‌گردد. پنومونی ثانویه عارضه‌ای شایع‌تر است که ناشی از سوارشدن عفونت‌های باکتریایی (استرپتوکوک یا استافیلوکوک)، ۲ تا ۳ روز پس از بهبود اولیه فرد است. مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (۲۰۰۷)، مواردی از پنومونیت آنفلوانزایی را به دنبال عفونت با "استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین اکتسابی از جامعه" گزارش نموده است؛ در این حالت، نرخ مرگ‌ومیر ۲۵ درصد گزارش گردیده است. سایر عوارض احتمالی آنفلوانزا A و B بر روی پیامد بارداری در فصل ۶۴ بحث خواهد شد.

درمان

درمان حمایتی توسط داروهای ضد تب و استراحت در بستر در آنفلوانزای بدون عارضه توصیه می‌شود. دیده شده است که درمان ضد ویروسی زودهنگام مؤثر است (Jamieson, ۲۰۱۱؛ Oboho, ۲۰۱۶). زنان به شدت بدحال، و افراد دچار پنومونی آنفلوانزایی باید بستری شوند. همانطور که بحث شد، زنانی که در اواخر دوران بارداری به سر می‌برند بیش از زنان غیرباردار، به علت آنفلوانزا نیاز به بستری پیدا می‌کنند (Dodds, ۲۰۰۷؛ Schanzer, ۲۰۰۷). CDC (۲۰۱۶b) توصیه می‌کند که ظرف دو روز پس از شروع علائم، جهت کمپروویلاکسی و درمان آنفلوانزای A و B، از مهارکننده‌های نورآمینیداز استفاده نمود (فصل ۶۴). این داروها از رهاشدن ویروس‌های جدید از سلول‌های آلوده میزبان جلوگیری نموده و بدین وسیله از آلوده شدن سلول‌های جدید ممانعت به عمل می‌آورند (Cohen, ۲۰۱۵). اُسلتامیویر^۱ به صورت خوراکی (۷۵mg، دوبار در روز) و زانامیویر^۲ به صورت استنشاقی (۱۰mg، دوبار در روز) مصرف می‌شوند. توصیه می‌شود این داروها به مدت ۵ روز مصرف شوند. این داروها سیر بیماری را یک تا دو روز کاهش داده و از خطر بروز پنومونیت می‌کاهند (Belgi, ۲۰۱۴؛ Muthuri, ۲۰۱۴). ما تمام زنان بارداری که به علت آنفلوانزای شدید بستری شده‌اند را صرف نظر از ابتلا یا عدم ابتلا به پنومونیت، تحت درمان با این

سلول‌های داسی شکل)، (جدول ۷-۹). مصونیت علیه عفونت پنوموکوکی در زنان مبتلا به بیماری‌های مزمن در مقایسه با بیماران سالم کارایی کمتری دارد (Moberley, ۲۰۱۳).

■ پنومونی آنفلوانزایی تظاهر بالینی

سالانه، ۱۰ درصد از زنان باردار دچار آنفلوانزا می‌شوند (Cantu, ۲۰۱۳). RNA ویروس‌ها (که ویروس‌های آنفلوانزای A و B، یک گونه از آنها به شمار می‌روند) می‌توانند باعث بروز عفونت‌های تنفسی (از جمله پنومونیت) شوند. ویروس از طریق قطره‌های آئروسل منتشر شده و سریعاً اپی‌تلیوم استوانه‌ای مژکدار، سلول‌های آلوئولی، سلول‌های غدد مخاطی و ماکروفاژها را آلوده می‌سازد. بیماری، ۱ تا ۴ روز پس از مواجهه با ویروس تظاهر می‌یابد. علائم معمول عبارتند از تب، سرفه، میالژی، و لرز (Sokolow, ۲۰۱۵). در اکثر افراد بزرگسال سالم، عفونت خود محدود شونده است.

پنومونی شایع‌ترین عارضه آنفلوانزا محسوب می‌شود؛ افتراق این پنومونی از پنومونی‌های باکتریایی دشوار است. براساس اظهار مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (۲۰۱۰a)، زنان باردار مبتلا به احتمال بیشتری بستری شده و به ICU نیاز پیدا می‌کنند (Mertz, ۲۰۱۷). در بیمارستان پارکلند، در فصل آنفلوانزای ۲۰۰۳-۲۰۰۴، ۱۲ درصد از زنان باردار مبتلا به آنفلوانزا دچار پنومونی گردیدند (Rogers, ۲۰۱۰).

پاندمی آنفلوانزا در سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰ با H1N1 گونه Pdm09 بسیار شدید بود (Rasmussen, ۲۰۱۴). براساس مطالعه MFMUN، ۱۰ درصد زنان باردار یا زنانی که در دوران پس از زایمان بودند و به دلیل ابتلا به آنفلوانزا H1N1 بستری شده بودند، تحت مراقبت در ICU قرار گرفتند و ۱۱ درصد این بیماران بستری در ICU فوت کردند (Varner, ۲۰۱۱). عوامل خطر عبارت بودند از اواخر دوران بارداری، استعمال دخانیات و پرفشاری مزمن خون. در مجموع، در طول دوره پاندمی ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰، آنفلوانزا ۱۲ درصد مرگ‌های مرتبط با بارداری را تشکیل می‌داد (Callaghan, ۲۰۱۵). در طول فصل آنفلوانزای ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۴، یک چهارم زنان باردار مبتلا که در ICU‌های کالیفرنیا بستری شده بودند، فوت کردند (Louie, ۲۰۱۵). Oboho و همکاران در یک مطالعه کوهورت گزارش کردند که از میان ۸۶۵ زن باردار مبتلا به آنفلوانزا، ۷ درصد دچار بیماری شدید بودند و

Stratton و همکاران وی (۱۹۹۲) در گزارشی از مراکز کارآزمایی بالینی ایدز^۲، پنومونی ناشی از پنوموسیستیس را شایع‌ترین بیماری مرتبط با ایدز در زنان باردار معرفی نمودند. در بعضی موارد، انتوباسیون نای و تهویه مکانیکی ممکن است مورد نیاز باشد. Ahmad و همکاران وی (۲۰۰۱) با بررسی ۲۲ مورد پنومونی ناشی از پنوموسیستیس در دوران بارداری، نرخ مرگومیر این بیماری را ۵۰ درصد اعلام کردند. درمان شامل تجویز تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز است (Masur، ۲۰۱۵). داروی جایگزین پنتامیدین است که سمی‌تر است (Walzer، ۲۰۰۵).

جهت پروفیلاکسی شماری از مؤسسات بهداشتی بین‌المللی توصیه می‌کنند که در برخی از زنان باردار آلوده به HIV، پروفیلاکسی با تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول (یک قرص در روز) صورت گیرد؛ افرادی که بایستی تحت درمان پروفیلاکتیک قرار گیرند، عبارتند از: زنانی که شمارش لنفوسیت‌های $CD4^+ T$ آنها کمتر از $200/\mu L$ است، زنانی که در آنها لنفوسیت‌های $CD4^+ T$ کمتر از ۱۴ درصد کل لنفوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند. و افرادی که مبتلا به یکی از بیماری‌های معرف ایدز^۳ هستند (خصوصاً کاندیدیازیس دهانی-حلقی) (CDC، ۲۰۱۶a).

پنومونی قارچی

برخی قارچ‌ها می‌توانند موجب بروز پنومونی شوند؛ در دوران بارداری، پنومونی‌های قارچی عموماً در زنان مبتلا به عفونت HIV و یا کسانی که دچار سایر نقایص سیستم ایمنی هستند، مشاهده می‌گردند. عفونت معمولاً خفیف و خود محدود شونده است. پنومونی قارچی در ابتدا خود را با سرفه و تب نشان می‌دهد؛ سرایت عفونت، نادر است (Mansour، ۲۰۱۵).

به نظر نمی‌رسد که هیستوپلاسموز و بلاستوما میکوز در دوران بارداری شایع‌تر یا شدیدتر باشند (Youssef، ۲۰۱۳). داده‌های مربوط به کوکسیدیوئیدومایکوز ضد و نقیض هستند (Bercovitch، ۲۰۱۱؛ Patel، ۲۰۱۳). Rosenstein و همکاران وی (۲۰۰۱) با انجام یک مطالعه مورد-شاهدی^۳ به این نتیجه رسیدند که بارداری، یکی از عوامل خطر ساز قابل توجه جهت ابتلا به فرم منتشر بیماری است. با این حال، در یک مطالعه دیگر، Caldwell و همکاران وی (۲۰۰۰) با بررسی ۳۲ زن باردار

داروها قرار می‌دهیم (Rasmussen، ۲۰۱۴). داده‌های اندکی در رابطه با مصرف این داروها در دوران بارداری موجود است، اما این داروها در مطالعات حیوانی تراتوژن نبوده و از این رو، داروهایی با خطر اندک در نظر گرفته می‌شوند (Briggs، ۲۰۱۵).

نگرانی عمده‌ای که پیرامون مقاومت ویروسی وجود دارد، مقاومت سوش‌های آنفلوانزای پرندگان است. CDC آنفلوانزای پرندگان^۴ با سوش‌های HPAI، H5N8، H5N2، و H5N1 را در ایالات متحده گزارش کرده است (Jhung، ۲۰۱۵). در آسیا، عفونت انسانی با بعضی از این سوش‌ها ثبت شده است و میزان مرگومیر بالا بوده است.

کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶b) و CDC (۲۰۱۶b)، واکسیناسیون آنفلوانزای A را به منظور پیش‌گیری پیشنهاد می‌کنند. واکسیناسیون به صورت مفصل در فصل ۶۴ شرح داده خواهد شد. واکسیناسیون پره‌ناتال نیز حفاظت موقتی را برای شیرخواران فراهم می‌کند (Madhi، ۲۰۱۴، Tita، ۲۰۱۶). در طول فصل آنفلوانزای ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۵، CDC گزارش کرد که تنها نیمی از زنان باردار، واکسن آنفلوانزا را دریافت کردند (Ding، ۲۰۱۵).

■ پنومونی واریسلایی

عفونت با ویروس واریسلا-زوستر (آبله‌مرغان) در ۵ درصد از زنان باردار منجر به پنومونیت می‌گردد (Harger، ۲۰۰۲). تشخیص و درمان پنومونی واریسلایی در فصل ۶۴ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

■ پنومونی انگلی و قارچی

پنومونی ناشی از پنوموسیستیس

عفونت‌های قارچی و انگلی ریه عموماً در افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی - و خصوصاً در زنان مبتلا به ایدز - مشاهده می‌شوند. عفونت ریوی ناشی از پنوموسیستیس جیرووسی^۱ (که قبلاً پنوموسیستیس کارینی خوانده می‌شد)، یکی از عوارض شایع در زنان مبتلا به ایدز است. این قارچ فرصت‌طلب باعث بروز نوعی پنومونی بینابینی می‌شود که با سرفه‌های خشک، تاکی‌پنه، دیس‌پنه و نمای ارتشاح منتشر در رادیوگرافی مشخص می‌گردد. هر چند این ارگانیزم را می‌توان از طریق کشت خلط شناسایی نمود، اما گاه برای تشخیص آن انجام برونکوسکوپي همراه با لاواژ یا بیوپسی ضرورت می‌یابد.

1- pneumocystis jirovecii
3- case-control

2- AIDS-defining illness

■ سندرم تنفسی حاد شدید (SARS)

این عفونت تنفسی نخستین بار در سال ۲۰۰۲ در چین شناسایی گردید؛ اما از سال ۲۰۰۵ تاکنون مورد جدیدی شناسایی شده است. این بیماری - که عامل آن نوعی کورونایروس است - باعث نوعی پنومونیت آتیپیک می‌شود که نرخ کشندگی موردی^۲ آن حدود ۱۰ درصد است (Dolin, ۲۰۱۲). نرخ کشندگی موردی SARS در دوران بارداری، ۲۵ درصد گزارش شده است (Lam, ۲۰۰۴؛ Wong, ۲۰۰۴). Ng و همکاران وی (۲۰۰۶) با بررسی جفت ۷ نفر از ۱۹ زن باردار مبتلا به SARS، رسوب غیرطبیعی فیبرین در فضای زیر کوریونی یا بین پرسی را در سه نفر و واسکولوپاتی وسیع و ترومبوتیک جنین را در دو نفر گزارش نمودند.

سل

سل هنوز نیز در سراسر جهان یکی از نگرانی‌های عمده محسوب می‌شود، در واقع تخمین زده می‌شود که یک سوم جمعیت جهان آلوده به این میکروب هستند (Getahun, ۲۰۱۵)؛ اما این بیماری در ایالات متحده ناشایع است. میزان بروز سل فعال در این کشور از سال ۲۰۰۰ به حالت ثابت رسیده است (Scott, ۲۰۱۵). بیش از نیمی از موارد سل فعال در ایالات متحده، مربوط به مهاجران است (CDC, ۲۰۰۹b). کسانی که در ایالات متحده متولد شده‌اند، دچار عفونت جدید سل می‌گردند، حال آن که در افراد متولد شده در کشورهای خارجی، عموماً فعال شدن مجدد عفونت نهفته مشاهده می‌شود. در ایالات متحده، سل بیماری افراد مسن، شهرنشینان فقیر، گروه‌های اقلیت به خصوص سیاه‌پوستان و بیماران مبتلا به ایدز است (Khan, ۲۰۱۳؛ Raviglione, ۲۰۱۵).

عفونت از طریق استنشاق مایکوباکتریوم تورکلوزس صورت می‌گیرد؛ این ارگانیسم، باعث تحریک واکنش گرانولوماتوز در ریه می‌گردد. در بیش از ۹۰ درصد از بیماران، عفونت محدود شده و به مدت طولانی در حالت نهفته باقی می‌ماند (Getahun, ۲۰۱۵؛ Zumla, ۲۰۱۳). در برخی بیماران (خصوصاً کسانی که دچار نقص سیستم ایمنی بوده یا مبتلا به سایر بیماری‌ها هستند)، سل مجدداً فعال شده و باعث علایم بالینی می‌گردد.

مبتلا به کوکسیدیوئیدومایکوز، که بیماری آنها با تست‌های سرولوژیک به تأیید رسیده بود، انتشار عفونت را تنها در سه نفر گزارش نمودند. Mayer (۲۰۱۳) و Caldwell (۲۰۰۰) در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که در صورت وجود اریتم نوزوم، پیش‌آگهی زنان باردار مبتلا به عفونت علامت‌دار، به‌طور کلی بهتر است. در نهایت، Ballon-Landa و Crum (۲۰۰۶) با بررسی ۸۰ زن باردار مبتلا به کوکسیدیوئیدومایکوز به این نتیجه رسیدند که تقریباً نیمی از افرادی که بیماری آنها در سه ماهه سوم تشخیص داده بود، دچار بیماری منتشر بودند. در این مطالعه، نرخ مرگ‌ومیر کلی مادران ۴۰ درصد گزارش گردید. اما در ۲۹ موردی که از سال ۱۹۷۳ گزارش شده بودند این نرخ ۲۰ درصد بود. Spinello (۲۰۰۷) و Bercovitch (۲۰۱۱) و همکاران ایشان اخیراً کوکسیدیوئیدومایکوز را در دوران بارداری مورد بررسی قرار داده‌اند.

در دوران بارداری، اکثر موارد کریپتوکوکوز خود را به صورت مننژیت نشان می‌دهند. گاهی زنان باردار سالم دچار پنومونی کریپتوکوکی می‌شوند (Asadi Gharabaghi, ۲۰۱۴؛ Ely, ۱۹۹۸). تشخیص این بیماری دشوار است، زیرا نمای بالینی آن مشابه سایر پنومونی‌های اکتسابی از جامعه است.

درمان. طبق دستورالعمل‌های IDSA/ATS (۲۰۰۷) بهتر است در عفونت‌های قارچی منتشر از ایتراکونازول استفاده شود (Mandell, ۲۰۰۷). در زنان باردار مبتلا به عفونت‌های قارچی منتشر می‌توان از کتوکونازول یا آمفوتریسین B داخل وریدی نیز استفاده نمود (Paranyuk, ۲۰۰۶؛ Pilmis, ۲۰۱۵). آمفوتریسین B، که در دوران بارداری به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد، هیچ‌گونه عارضه نامطلوبی در جنین یا رویان ایجاد نمی‌کند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد دوزهای بالای فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول، در اوایل دوران بارداری برای رویان توکسیک هستند؛ به همین خاطر Briggs و همکاران وی (۲۰۱۵) توصیه می‌کنند که تا حد امکان از تجویز داروهای مذکور در سه ماهه اول بارداری پرهیز شود.

کاسپوفونژین، میکافونژین و آندولافونژین (از مشتقات اکی‌نوکاندین^۱) بر علیه کاندیدایز مهاجم مؤثرند (Pilmis, ۲۰۱۵؛ Reboli, ۲۰۰۷). این داروها در حیوانات آزمایشگاهی، تراتوژن و امبریوتوکسیک بوده‌اند، اما گزارشی در رابطه با تجویز آنها در حاملگی‌های انسانی وجود ندارد (Briggs, ۲۰۱۵).

(۲۰۱۵).

در صورت عدم تجویز داروهای ضدسل، بارداری احتمالاً آثار نامطلوبی بر روی سیر سل فعال خواهد داشت (Mnyani, ۲۰۱۱). مطالعات متعدد حاکی از آن است که پیامد بارداری به محل عفونت و زمان تشخیص بیماری بستگی دارد. Jana و همکاران وی (۱۹۹۴) از هند و Garcia و Damian - Figueroa - Arrendondo (۱۹۹۸) از مکزیکوسیتی گزارش نمودند که در زنان مبتلا به سل فعال ریوی، نرخ بروز زایمان پره‌ترم، وزن کم هنگام تولد، محدودیت رشد نوزادان و مرگ‌ومیر پری‌ناتال افزایش می‌یابد. سایر محققان نیز به نتایج مشابهی است یافته‌اند (El-Messidi, ۲۰۱۶؛ Lin, ۲۰۱۰؛ Sobhy, ۲۰۱۷؛ Efferen, ۲۰۱۷). (۲۰۰۷) در بررسی‌های خود به این نتیجه رسید که نرخ بروز زایمان پره‌ترم، وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی دو برابر و نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال حدود ۱۰ برابر افزایش می‌یابد در موارد ذیل پیامدهای بارداری نامطلوب خواهند بود: تشخیص دیر هنگام، درمان ناکامل یا نامنظم و ضایعات پیشرفته ریوی. برعکس، سل درمان شده با پیامدهای مطلوب بارداری همراهی دارد (Nguyen, ۲۰۱۴؛ Taylor, ۲۰۱۳).

شیوع سل خارج ریوی کمتر است. Jana و همکاران وی (۱۹۹۹) با بررسی ۳۳ زن باردار مبتلا به سل کلیوی، روده‌ای و اسکلتی به این نتیجه رسیدند که وزن هنگام تولد یک سوم از نوزادان متولد شده پایین بوده است. Llewelyn و همکاران وی (۲۰۰۰) با بررسی ۱۳ زن باردار مبتلا به سل خارج ریوی دریافتند که در ۹ نفر تشخیص با تأخیر صورت گرفته بود. Prevost و Fung Kee Fung (۱۹۹۹) گزارش نمودند که از ۵۶ زن باردار مبتلا به مننژیت سلی، یک سوم از آنها جان خود را از دست داده بودند. سل ستون فقرات می‌تواند سبب پاراپلژی شود، اما فیوژن مهره‌ها از دایمی شدن پاراپلژی جلوگیری می‌کند (Badve, ۲۰۱۱؛ Nanda, ۲۰۰۲). آبسه پسواس در ۵ درصد افراد دچار عفونت نخاعی دیده می‌شود (Nigam, ۲۰۱۳). شماری از تظاهرات سل خارج ریوی عبارتند از: پاراپلژی در سل ستون مهره‌های گردنی، لیومیوم تحلیل برنده (degenerating) و کارسینوماتوز تخمدانی به دنبال سل منتشر داخل صفاقی و استفراغ شدید بارداری^۱ در مننژیت‌های سلی (Kutlu, ۲۰۰۷؛ Moore, ۲۰۰۸؛ Sherer, ۲۰۰۵).

تظاهرات سل عموماً عبارتند از: سرفه همراه با خلط ناچیز، تب خفیف، هموپتیزی و کاهش وزن؛ در رادیوگرافی قفسه سینه، طیفی از نماهای ارتشاحی مشاهده می‌گردد؛ در رادیوگرافی ممکن است کاویتاسیون و لنفادنوپاتی مدیاستن نیز دیده شود. در دو سوم از بیمارانی که کشت آنها مثبت است، می‌توان باسیل‌های اسید فاست را در اسمیرهای رنگ‌آمیزی شده خلط مشاهده نمود. اشکال سل خارج ریوی عبارتند از لنفادنیت، پلورال، تناسلی ادراری، استخوانی، فنژیال، گوارشی و ارزنی یا منتشر (Raviglione, ۲۰۱۵).

■ درمان

در اثر ظهور سوش‌های سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) در اوایل دهه ۱۹۹۰، مقاومت به داروهای ضد سل در ایالات متحده رخ داد. به همین علت، در حال حاضر، CDC (۲۰۰۹a) رژیم چند دارویی درمان تجربی اولیه بیمارانی مبتلا به سل علامت‌دار را پیشنهاد می‌کند. تا زمانی که مطالعات حساسیت انجام شود، ایزونیامید، ریفامپین، پیرازینامید، و اتامبوتول تجویز می‌شود (Horsburgh, ۲۰۱۵). نرخ علاج عفونت‌های جدید با درمان کوتاه‌مدت ۶ ماهه با پایش مستقیم به ۹۰ درصد می‌رسد (Raviglione, ۲۰۱۵). ممکن است سایر داروهای خط دوم مورد نیاز واقع شوند. بررسی حساسیت دارویی بر روی تمام سوش‌های اولیه انجام می‌شود.

■ سل و بارداری

مهاجرت قابل توجه زنان از آسیا، آفریقا، مکزیک و آمریکای مرکزی به ایالات متحده، با افزایش شیوع سل در دوران بارداری همراه بوده است. Sackoff و همکاران وی (۲۰۰۶) با بررسی ۶۷۸ زن مهاجری که به درمانگاه پری‌ناتال نیویورک مراجعه نموده بودند، دریافتند که تست توبرکولین در نیمی از آنها مثبت است. تقریباً در ۶۰ درصد این زنان به تازگی تشخیص گزارش شد. Pillay و همکاران وی (۲۰۰۴) شیوع سل در زنان باردار HIV مثبت را بررسی کرده‌اند. در بیمارستان Jackson Memorial در میامی، Schlte و همکاران وی (۲۰۰۲) با بررسی ۲۰۷ زن HIV مثبت در بیمارستان Jackson Memorial در میامی دریافتند که تست پوستی توبرکولین در ۲۱ درصد از آنها مثبت است. به خاطر داشته باشید که سل نهفته اندومترال می‌تواند سبب نازایی لوله‌ای شود (Levison, ۲۰۱۰؛ Raviglione, ۲۰۱۵).

تشخیص

دو نوع تست برای تشخیص سل نهفته یا فعال وجود دارد. یکی از این تست‌ها، تست پوستی توپرکولین (*TST*)، و سایرین آرایه‌های رها شدن اینترفرون گاما (*IGRAs*) هستند که ارجح می‌باشند (Getahun، ۲۰۱۵؛ Horsburgh، ۲۰۱۱). *IGRA*ها تست‌های خونی‌اند که میزان آزاد شدن اینترفرون گاما را در پاسخ به آنتی‌ژن‌های *M. tuberculosis* و نه واکسن *BCG* می‌سنجند (Levison، ۲۰۱۰). مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها (۲۰۱۰b، ۲۰۰۵b) انجام تست پوستی یا تست *IGRA* را در زنان حامله‌ای که در هر یک از گروه‌های پرخطر باشند توصیه می‌کند. در زنانی که واکسن *BCG* دریافت کرده باشند، از تست *IGRA* استفاده می‌شود (Mazurek، ۲۰۱۰).

آنتی‌ژن ارجح برای انجام تست پوستی، مشتق پروتئینی تخلیص شده^۲ (PPD) با قدرت متوسط ۵ واحد توپرکولین است. در صورت منفی بودن تست داخل پوستی، نیازی به انجام بررسی‌های بیشتر نیست. در تست پوستی، چنانچه قطر اندوراسیون ۵mm یا بیشتر باشد، آزمون مثبت تلقی می‌شود؛ در این شرایط، ارزیابی بیماری فعال (از جمله انجام رادیوگرافی قفسه سینه) ضروری است.

دو نوع تست *IGRA* در دسترس است: تست‌های *QuantiFERON-TB Gold* و *T-Spot.TB* توسط مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها (۲۰۰۵a,b) برای اندیکاسیون‌های مشابه آزمون پوستی توصیه می‌گردد. این آزمون به اندازه تست پوستی توپرکولین مورد بررسی قرار نگرفته است. Kowada (۲۰۱۴) به این نتیجه رسید که این تست‌ها مقرون به صرفه هستند.

روش‌های آزمایشگاهی اولیه جهت تشخیص و تأیید عفونت (فعال یا نهفته) عبارتند از: میکروسکوپی، کشت، آزمون تکثیر اسید نوکلئیک و تست سنجش حساسیت دارویی (Horsburgh، ۲۰۱۵؛ Raviglione، ۲۰۱۵).

درمان

عفونت نهفته. الگوهای مختلفی جهت درمان عفونت‌های فعال و نهفته توصیه شده‌اند. در بیماران غیربارداری که تست توپرکولین آنها مثبت بوده، سن آنها کمتر از ۳۵ سال بوده و در آنها شواهدی از بیماری فعال وجود ندارد، ایزونیازید خوراکی (۳۰۰mg در روز) به مدت ۹ ماه تجویز می‌گردد. ایزونیازید ده‌ها سال است که مورد استفاده است و به نظر می‌رسد مصرف آن در

دوران بارداری خطری در بر نداشته باشد (Briggs، ۲۰۱۵؛ Taylor، ۲۰۱۳). یکی از مشکلات اساسی درمان، عدم همکاری بیماران است؛ Sackoff (۲۰۰۶) و Cruz (۲۰۰۵) در گزارش‌هایی ناامیدکننده اظهار داشتند که تنها ۱۰ درصد از افراد، طول کامل درمان را طی می‌کنند. مراقبت‌هایی که در سیستم‌های بهداشتی برای سل در نظر گرفته می‌شوند با مراقبت‌های پره‌ناتال تفاوت دارند (Zenner، ۲۰۱۲). این مسأله حائز اهمیت است، زیرا اکثر صاحب‌نظران توصیه می‌کنند که تجویز ایزونیازید تا پس از زایمان به تأخیر انداخته شود. به دلیل افزایش احتمالی خطر هپاتیت ناشی از مصرف ایزونیازید در دوران پس از زایمان، برخی توصیه می‌کنند از تجویز ایزونیازید ظرف ۳ تا ۶ ماه پس از زایمان خودداری شود. جهت پیشگیری از عفونت فعال، هیچ روشی به اندازه درمان پیش از زایمان (*antepartum*) مؤثر نیست. Boggess و همکاران وی (۲۰۰۰) با بررسی ۱۶۷ زن توپرکولین مثبت فاقد علامتی که در بیمارستان جنرال سانفرانسیسکو زایمان کرده بودند دریافتند که تنها ۴۲ درصد از آنها درمان ۶ ماهه‌ای را که از نخستین ویزیت پس از زایمان آغاز شده بود، کامل نموده بودند.

در برخی موارد نیاپستی درمان را در دوران بارداری به تأخیر انداخت. در موارد تغییر اخیر نتیجه تست پوستی، درمان را باید پیش از زایمان آغاز نمود، زیرا در سال نخست، ۵ درصد از این افراد دچار عفونت فعال می‌گردند (Zumla، ۲۰۱۳). بیمارانی که تست پوستی آنها مثبت بوده و یا با فرد مبتلا به عفونت فعال تماس داشته‌اند، بایستی درمان شوند، زیرا هر ساله ۰/۵ درصد از آنها دچار عفونت فعال می‌شوند. زنان *HIV* مثبت می‌بایست درمان شوند، چرا که خطر تقریبی سالانه بیماری فعال ۱۰ درصد است.

عفونت فعال. در زنان باردار مبتلا به سل فعال، درمان اولیه شامل رژیم چهار دارویی (ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید) به همراه پیریدوکسین است. در صورت مننژیت، ممکن است لووفلوکساسین افزوده شود (Kalita، ۲۰۱۴). در ۲ ماهه اول هر چهار دارو تجویز می‌شوند (فاز باکتریسیدال) و به دنبال آن در یک مرحله ۴ ماهه ایزونیازید و ریفامپین تجویز می‌شوند (فاز ادامه) (Raviglione، ۲۰۱۵؛ Zumla، ۲۰۱۳).

1- bacille Calmette-Guerin
2- purified protein derivative

همکاران وی (۱۹۹۷) با بررسی ۱۱ زن بارداری که بیوپسی اندومتر آنها پس از زایمان از لحاظ کشت TB مثبت بود، گزارش نمودند که ۶ نوزاد دچار سل مادرزادی شده بودند.

در صورتی که زنان باردار مبتلا به عفونت فعال، پیش از زایمان تحت درمان قرار گیرند و نیز در مواردی که کشت خلط مادر منفی باشد، بعید است که نوزاد دچار عفونت گردد. از آنجایی که نوزادان، مستعد ابتلا به سل می‌باشند، اکثر صاحب‌نظران توصیه می‌کنند نوزادان از مادرانی که مشکوک به عفونت فعال هستند، جدا نگه داشته شوند. در صورت عدم درمان، خطر بروز بیماری در نوزادان زنان مبتلا به عفونت فعال در سال نخست، ۵۰ درصد است (Jacobs, ۱۹۸۸).

سارکوئیدوز

سارکوئیدوز نوعی بیماری چند سیستمی مزمن با اتیولوژی نامشخص است که با تجمع لنفوسیت‌های T و فاگوسیت‌ها در گرانولوم‌های "غیرپنیری"^۲ مشخص می‌گردد (Baughman, ۲۰۱۵؛ Celada, ۲۰۱۵). استعداد ابتلا به این بیماری زمینه ژنتیکی داشته و با افزایش غیر طبیعی پاسخ لنفوسیت‌های T یاریگر^۳ به محرک‌های محیطی مشخص می‌شود. ریه‌ها شایع‌ترین محل درگیری هستند؛ پوست، چشم و گره‌های لنفاوی در مراتب بعد قرار دارند. در ایالات متحده، شیوع سارکوئیدوز ۲۰ تا ۶۰ مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است؛ شیوع بیماری در هر دو جنس برابر است. سیاه‌پوستان بیشتر از ۱۰ برابر بیش از سفیدپوستان به سارکوئیدوز مبتلا می‌شوند (Baughman, ۲۰۱۵). اکثر بیماران ۲۰ تا ۴۰ ساله هستند. تابلوی بالینی سارکوئیدوز متغیر است، اما حدود نیمی از بیماران، از تنگی نفس و سرفه خشک شکایت دارند که با علائم عمومی همراه نیست؛ علائم عمومی به تدریج ظرف چند ماه پدیدار می‌گردند. در حدود ۲۵ درصد از موارد، بیماری به صورت ناگهانی شروع می‌شود؛ ۱۰ تا ۲۰ درصد از افراد در بدو تشخیص فاقد علامت هستند.

علائم ریوی غالب بوده و نمای رادیوگرافی قفسه سینه در بیش از ۹۰ درصد بیماران غیرطبیعی است. پنومونیت بینایی شاه‌علامت درگیری ریه است. حدود ۵۰ درصد از بیماران، دچار تغییرات رادیولوژیک دائمی می‌گردند، لنفادنوپاتی (خصوصاً

گزارش‌های موجود در رابطه با MDR-TB در دوران حاملگی انگشت شمارند. گزارشات متعددی MDR-TB را در طول بارداری شرح داده‌اند، و انتخاب‌های درمانی را مورد بررسی قرار داده‌اند (Horsburgh, ۲۰۱۵؛ Lessnau, ۲۰۰۳). در طول مدت درمان با داروهای ضد سل، شیردهی موردی ندارد.

درمان بیماری فعال در بیمارانی که تاکنون داروی ضد رترو ویروسی دریافت نکرده‌اند اهمیت خاصی دارد. در این شرایط شروع هم‌زمان درمان ضد سل و درمان ضد رترو ویروسی می‌تواند به علت اثرات سمی دارد سبب بروز سندرم التهابی بازسازی ایمنی IRIS شود (Lai, ۲۰۱۶؛ Török, ۲۰۱۱). با این حال، مطالعات جدید از شروع زودتر درمان ضد رترو ویروسی بسیار فعال (HAART) در طول ۲ تا ۴ هفته بعد از شروع درمان ضد سل حمایت می‌کنند (Blanc, ۲۰۱۱؛ Havlir, ۲۰۱۱؛ Karim, ۲۰۱۱). در زنان HIV مثبت، در صورت تجویز برخی مهارکننده‌های آنزیم پروتئاز یا شماری از مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، مصرف ریفامپین یا ریفابوتین کتراندیکه است. در صورت مقاومت ارگاناسم به ریفامپین یا ریفابوتین، از پیرازینامید استفاده می‌شود. از میان رژیم‌های خط دوم، آمینوگلیکوزیدها (شامل استرپتومایسین، کانامایسین، آمیکاسین و کاپرئومایسین)، برای جنین اتوتوکسیک (ototoxic) بوده و از این رو تجویز آنها در دوران بارداری ممنوع است (Briggs, ۲۰۱۵).

سل نوزادی. وجود باسیل سل در خون^۱ می‌تواند موجب آلودگی جفت شود، اما تنها در موارد معدودی، جنین نیز آلوده شده و سل مادرزادی روی می‌دهد. اصطلاح سل مادرزادی برای نوزادانی که در زمان زایمان، به دنبال آسپیراسیون ترشحات آلوده دچار عفونت شده‌اند نیز به کار می‌رود. هر یک از روش‌های نامبرده، مسئول نیمی از موارد سل مادرزادی هستند. نمای سل نوزادی مشابه سایر عفونت‌های مادرزادی است؛ تظاهرات سل نوزادی عبارتند از: هپاتواسپلنومگالی، دیسترس تنفسی، تب و لنفادنوپاتی (Dewan, ۲۰۱۴؛ Osowichi, ۲۰۱۶).

Cantwell و همکاران وی (۱۹۹۴)، ۲۹ مورد سل مادرزادی را از سال ۱۹۸۰ مورد بررسی قرار دادند. آنها در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که تنها ۱۲ نفر از مادران دچار عفونت فعال بوده‌اند؛ در این افراد، سل عموماً از طریق بیوپسی اندومتر (پس از زایمان) به تأیید رسیده بود. در آفریقای جنوبی، Adhikari و

ندارد. Serloos (۱۹۹۰) با بررسی ۲۵۲ زن مبتلا به سارکوئیدوز دریافتند که ۱۵ درصد آنها در طول بارداری یا ظرف یکسال پس از زایمان دچار سارکوئیدوز بوده‌اند. با بررسی ۲۶ مورد حاملگی در زنان مبتلا به سارکوئیدوز، شواهدی دال بر پیشرفت بیماری بدست نیامد. از این میان، سه نفر دچار سقط خودبه‌خود شده و ۲۳ نفر نیز در زمان ترم زایمان نموده بودند. Agha و همکاران وی (۱۹۸۲) با بررسی ۳۵ مورد حاملگی در دانشگاه میشیگان، تجارب مشابهی را گزارش نمودند.

دستورالعمل‌های مربوط به درمان سارکوئیدوز فعال، در زنان باردار و غیرباردار مشابه است. در فرم شدید بیماری، سنجش سریال عملکرد ریوی ضرورت دارد. یووئیت‌های علامت‌دار، علائم عمومی و علائم ریوی با استفاده از پردنیزون خوراکی (۱ mg/kg در روز) درمان می‌شوند.

فیروز کیستیک

فیروز کیستیک یکی از شایع‌ترین اختلالات ژنتیکی کشنده در سفیدپوستان محسوب می‌شود؛ فیروز کیستیک به دنبال یکی از ۲۰۰۰ جهش در ژن ۲۳۰ کیلوبازی که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارد، بروز می‌نماید؛ این ژن، یک پلی‌پپتید را کد می‌نماید (Patel, ۲۰۱۵; Sorscher, ۲۰۱۵)؛ پپتید مزبور به عنوان کانال کلر عمل نموده و تنظیم‌کننده ترانس ممبران گیرنده هدایتی فیروز کیستیک^۱ (CFTR) خوانده می‌شود. حتی در افرادی که از حیث جهش شایع ΔF508 هموزیگوت هستند نیز تنوع فنوتیپی وسیعی مشاهده می‌شود (Rowntree, ۲۰۰۳). این مطلب به طور مفصل‌تر در فصل ۱۴ مورد بحث قرار گرفته است. تقریباً ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران بلافاصله پس از تولد به دلیل پرتوئیت مکنونومی تشخیص داده می‌شوند (Boczar, ۲۰۱۵; Sorscher, ۲۰۱۵). امروزه حدود ۸۰ درصد از دختران مبتلا به فیروز کیستیک تا دوران نوجوانی زنده می‌مانند. میانۀ بقای بیماران، ۳۷ سال است (Gillet, ۲۰۰۲; Patel, ۲۰۱۵).

پاتوفیزیولوژی

وقوع جهش در کانال کلر موجب تغییر انتقال الکترولیت‌ها از غشای سلول‌های اپی‌تلیال می‌گردد. این امر موجب می‌شود تمام

لنفادنوپاتی مدیاستن) در ۷۵ تا ۹۰ درصد از بیماران وجود داشته و ۲۵ درصد از افراد مبتلا نیز دچار یووئیت هستند. یک چهارم از بیماران، دچار درگیری پوستی هستند؛ درگیری پوستی عموماً خود را به صورت اریتم ندوزوم نشان می‌دهد. سارکوئیدوز علت ۱۰ درصد از موارد اریتم ندوزوم در زنان به شمار می‌رود (Mert, ۲۰۰۷). امکان درگیری تمام اعضا وجود دارد (Kandolin, ۲۰۱۵; Powe, ۲۰۱۵; Wallmüller, ۲۰۱۲). تشخیص را می‌توان از طریق بیوپسی (ترجیحاً غده لنفاوی) تأیید نمود. از آنجایی که ریه ممکن است تنها عضو درگیر باشد، به‌دست آوردن بافت اغلب دشوار است.

پیش‌آگهی سارکوئیدوز به‌طور کلی خوب است؛ این بیماری در ۵۰ درصد از افراد، بدون درمان برطرف می‌گردد. کیفیت زندگی بیماران کاهش می‌یابد (de Vries, ۲۰۰۷). در ۵۰ درصد دیگر، اختلال دائمی عملکرد اعضا بر جای می‌ماند؛ البته این اختلال، خفیف و غیرپیشرونده خواهد بود. حدود ۱۰ درصد از بیماران در اثر سارکوئیدوز جان خود را از دست می‌دهند.

گلوکوکورتیکوئیدها رایج‌ترین درمان سارکوئیدوز محسوب می‌شوند؛ متوترکسات داروی خط دوم می‌باشد. اختلال دائمی اعضا به ندرت با مصرف این داروها برطرف می‌گردد (Paramothayan, ۲۰۰۲). در سارکوئیدوز، درمان براساس علائم بالینی، یافته‌های فیزیکی، رادیوگرافی قفسه سینه و آزمون‌های عملکرد ریه صورت می‌گیرد. اگر علائم تنفسی، شدید نباشند، عموماً درمان به تعویق می‌افتد و بیمار چند ماه تحت نظر گرفته می‌شود. در صورت فروکش نکردن التهاب، پردنیزون (۱ mg/kg در روز) تجویز شده و تا ۶ ماه به کمتر از ۱۰ mg کاهش می‌یابد (Baughman, ۲۰۱۵). در بیمارانی که پاسخ نامناسبی می‌دهند، داروهای سیتوتوکسیک یا تنظیم‌کننده‌های سیتوکین اندیکاسیون دارند.

■ سارکوئیدوز و بارداری

از آنجایی که سارکوئیدوز ناشایع بوده و غالباً خوش‌خیم است، در دوران بارداری اغلب با آن سروکار نخواهیم داشت. هر چند سارکوئیدوز به ندرت بر روی بارداری آثار نامطلوب برجای می‌گذارد، اما در مقالات، عوارض خطرناکی مانند مننژیت، نارسایی قلبی و نوروسارکوئیدوز گزارش گردیده‌اند (Cardonick, ۲۰۰۰; Maisel, ۱۹۹۶; Wallmüller, ۲۰۱۲).

به‌طور کلی، سارکوئیدوز بر روی پیامدهای پری‌ناتال اثری

1- cystic fibrosis transmembrane conductance receptor regulator

آزواسپرمی بوده و ۹۸ درصد از آنها، عقیم هستند (Ahmad, ۲۰۱۳). با این حال، بنیاد فیروز کیستیک آمریکای شمالی^۱ برآورد می‌کند که هر ساله، ۴ درصد از زنان مبتلا به فیروز کیستیک باردار می‌گردند (Edenborough, ۱۹۹۵). اندومتر و لوله‌های رحمی تا حدی پروتئین CFTR را بیان می‌کنند (که از لحاظ عملکرد، نرمال است)، اما تخمدان‌ها ژن CFTR را بیان نمی‌کنند (Edenborough, ۲۰۰۱). در زنان مبتلا، روش‌های تلقیح داخل رحمی منی^۲ و لقاح آزمایشگاهی (in vitro) با موفقیت توأم بوده‌اند (Rodgers, ۲۰۰۰). Wexler و همکاران وی (۲۰۰۷) شماری از ملاحظات اخلاقی مربوط به آبستنی زنان مبتلا به فیروز کیستیک را مورد مطالعه قرار داده‌اند. روش‌های تشخیصی ملکولی در موارد ناباروری مردان مبتلا تأکید نموده‌اند.

غربالگری

کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷) توصیه می‌کند که تمام زنان باردار یا زوج‌هایی که قصد بارداری دارند، تحت غربالگری وضعیت ناقلی قرار گیرند. این مسأله در فصل ۱۴ به طور مفصل تشریح شده است. مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها^۳ اخیراً فیروز کیستیک را نیز به برنامه‌های غربالگری نوزادان افزوده است (Southern, ۲۰۰۹) (فصل ۳۲).

■ مراقبت پره‌ناقال

پیامد بارداری با شدت اختلال عملکرد ریه، رابطه عکس دارد. بیماری‌های شدید و مزمن ریه، هیپوکسی و عفونت‌های مکرر ممکن است مخاطره‌آمیز باشند. حداقل در گذشته، کور پولمونل^۲ شایع بود؛ اما حتی این عارضه نیز مانع از داشتن بارداری‌های موفق نیست (Cameron, ۲۰۰۵). در برخی زنان، اختلال عملکرد پانکراس می‌تواند باعث سوءتغذیه مادر شود. پس از اواسط بارداری، مقاومت به انسولین (که به طور طبیعی در دوران حاملگی مشاهده می‌گردد) اغلب موجب بروز دیابت بارداری^۳ می‌شود (Hardin, ۲۰۰۵). در مطالعه‌ای که بر روی ۴۸ بارداری انجام شد، نیمی از بیماران نارسای پانکراس داشتند و یک‌سوم به انسولین نیاز پیدا کردند (Thorpe-Beeston, ۲۰۱۳).

اعضایی که CFTR را بیان می‌نمایند (سلول‌های ترشحاتی، سینوس‌ها، ریه، پانکراس، کبد و دستگاه تناسلی) درگیر شوند. شدت بیماری به این بستگی دارد که کدام آلل‌ها به ارث رسیده باشند (Sorscher, ۲۰۱۵). فرم هموزیگوت Phe508del (ΔF508) یکی از شدیدترین حالات بیماری است و ۹۰ درصد افراد دچار بیماری بالینی حداقل یک آلل F508 را حمل می‌کنند. به دنبال تولید ترشحات غلیظ و چسبناک، مجرای غدد اگزوکرین مسدود می‌گردد (Rowe, ۲۰۰۵). در ریه‌ها، مجاری غدد زیر مخاطی درگیر می‌شوند. اختلالات غدد عرق اکراین^۱، پایه و اساس تست عرق است. در عرق افراد مبتلا، سطح سدیم، پتاسیم و کلر افزایش می‌یابد.

درگیری ریه شایع است. علت مرگ افراد مبتلا به فیروز کیستیک اغلب درگیری ریه است. هیپرتروفی غدد برونشیل که با تشکیل پلاک‌های موکوسی و انسداد مجاری هوایی کوچک همراه است، زمینه را برای عفونت مساعد نموده و نهایتاً موجب برونشکتازی و برونشیت مزمن می‌گردد. بنا به دلایل پیچیده‌ای که هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند، در بیش از ۹۰ درصد از بیماران، التهاب مزمن ناشی از پسودومونا آئروژنوزا مشاهده می‌گردد. در کسر کوچکی از بیماران نیز عفونت با استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفلوانزا و بورخولدريا سپاسیا مشاهده می‌شود (Rowe, ۲۰۰۵). گزارش شده است که عفونت با بورخولدريا سپاسیا (خصوصاً در دوران بارداری) پروگنوز را بدتر می‌کند (Gillet, ۲۰۰۲). التهاب حاد و مزمن پارانشیم ریه نهایتاً باعث فیروز گسترده و انسداد مجاری هوایی می‌گردد؛ این امر با عدم تناسب تهویه-خونسازی همراه است. ماحصل نهایی این فرایند، نارسای ریه است. میزان بقای ۵ ساله در کسانی که تحت پیوند ریه یا پیوند ریه-قلب قرار می‌گیرند، ۵۰ تا ۶۰ درصد می‌باشد (Sorscher, ۲۰۱۵). پس از پیوند ریه، تنها عده معدودی از زنان می‌توانند بارداری موفق داشته باشند (Kruszka, ۲۰۰۲؛ Shaner, ۲۰۱۲).

■ مشاوره پیش از بارداری

مرجع CFTR2 در سایت <http://www.eftr2.org>، واریان‌های ژنی با نقش اتیولوژیک مشخص را در بر دارد. قدرت باروری زنان مبتلا به فیروز کیستیک کاهش می‌یابد؛ این امر ناشی از غلیظ و چسبناک بودن ترشحات سرویکس است. مردان مبتلا به فیروز کیستیک به علت انسداد وازودفران‌ها دچار الیگواسپرمی یا

1- eccrine

2- cor pulmonale

3- gestational diabetes

جهت درمان عفونت‌های استافیلوکوکی گفایت می‌کنند. در بزرگسالان، سودومونا مشکل‌سازترین ارگانیسم محسوب می‌شود. استفاده از کولیستین و توبرامایسین استنشاقی در کنترل این ارگانیسم، با موفقیت توأم بوده است. در عفونت‌های خطرناک ریه بایستی فرد را بیدار نگه داشت و تحت درمان شدید قرار داد. در صورت وجود سایر عوارض نیز آستانه بستری فرد کاهش می‌یابد. توصیه شده است جهت زایمان و وضع حمل، از آنالژزی اپیدورال استفاده شود (Deighan, ۲۰۱۴).

■ پیامد بارداری

در مطالعات قدیمی‌تر، پیامدهای مادر و پری‌ناتال زنان مبتلا به فیبروز کیستیک ضعیف گزارش می‌شد (Cohen, ۱۹۸۰؛ Kent, ۱۹۹۳). در مطالعات جدیدتر، پیامدهای بهتری گزارش شده‌اند؛ با این حال عوارض خطرناک کمافی‌السابق وجود دارند. امروزه شدت بیماری براساس بررسی‌های عملکرد ریه تعیین می‌گردد؛ عملکرد ریه، بهترین عامل پیشگویی کننده پیامدهای بارداری و پیامد طولانی‌مدت مادر است. Edenborough و همکاران وی (۲۰۰۰) با بررسی ۶۹ مورد بارداری در ۱۱ مرکز فیبروز کیستیک به این نتیجه رسیدند که چنانچه پیش از بارداری FEV_1 زیر ۶۰ درصد باشد، خطر زایمان پره‌ترم، عوارض تنفسی و مرگ مادر ظرف چند سال پس از زایمان، به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابد Thorpe-Beeson (۲۰۱۳) و Fitzsimmons (۱۹۹۶) و همکارانش نتایج مشابهی را گزارش کردند. Gillet و همکاران وی (۲۰۰۲)، با بررسی ۷۵ مورد حاملگی ثبت شده در دفتر ثبت فیبروز کیستیک به این نتیجه رسیدند که ۲۰ درصد از نوزادان به صورت پره‌ترم متولد شده و ۳۰ درصد نیز دچار محدودیت رشد بودند. یکی از زنان، به دنبال سپسیس سودومونایی جان خود را از دست داد؛ FEV_1 این فرد در دوران پیش از بارداری، زیر ۶۰ درصد بود. در درازمدت، ۱۷ درصد از زنان جان خود را از دست دادند و در چهار شیرخوار نیز ابتلا به فیبروز کیستیک تأیید گردید. عوارض مادری نگران‌کننده هستند. Patel و همکاران (۲۰۱۵) با بررسی بر روی پایگاه داده نمونه‌های سرپایی سراسر کشور گزارش کردند که شیوع فیبروز کیستیک در بارداری از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ افزایش واضحاً خطی داشته است. ایشان ۱۱۱۹ زن مبتلا در ۱۲ میلیون تولد را بررسی کرده و فهرستی از خطرات

حدود ۲۵ درصد بیماران تا سن ۲۰ سالگی مبتلا به دیابت می‌شوند و در جهش هموزیگوت Phe508del، دیابت شایع‌تر است (Giacobbe, ۲۰۱۲؛ Patel, ۲۰۱۵).

فیبروز کیستیک فی‌نفسه از بارداری تأثیر نمی‌پذیرد (Schechter, ۲۰۱۳). گزارشات اولیه‌ای که بر تأثیر نامطلوب بارداری بر روی سیر فیبروز کیستیک اشاره داشتند، به فرم‌های شدید بیماری مربوط بودند (Olson, ۱۹۹۷). طی مطالعاتی که در آنها زنان باردار مبتلا، با زنان غیرباردار با همان شدت از بیماری مقایسه گردیده‌اند، مشخص شده است که بارداری، هیچ تأثیر نامطلوبی بر روی بقای طولانی‌مدت افراد ندارد (Schechter, ۲۰۱۳).

■ درمان

مشاوره پیش از بارداری ضروری است. زنانی که تصمیم می‌گیرند باردار شوند بایستی از حیث سوار شدن عفونت دیابت، نارسایی قلبی و تحت نظارت دقیق قرار گیرند. به منظور اتخاذ تدابیر درمانی و نیز تعیین پیش‌آگهی، وضعیت این افراد باید با استفاده از PFT‌های سریال^۱ به دقت پیگیری شود. در مواردی که FEV_1 بالای ۷۰ درصد باشد، بارداری اغلب به خوبی تحمل می‌شود. درناژ وضعیتی (postural)، درمان با عوامل متسع‌کننده برونش و کنترل عفونت بایستی همواره مد نظر باشد.

برونکودیلاتورهای β_2 -آدرنرژیک به کنترل انقباض مجاری هوایی کمک می‌کنند. دزوکسی ریبونوکلتاز I انسانی نوترکیب (استنشاقی) با کاهش ویسکوزیته خلط به بهبود عملکرد ریه کمک می‌کند (Sorscher, ۲۰۱۵). تجویز سالین ۷ درصد استنشاقی با منافع کوتاه‌مدت و درازمدت همراه بوده است (Elkins, ۲۰۰۶). وضعیت تغذیه‌ای فرد ارزیابی شده و بیمار از لحاظ انتخاب رژیم غذایی مناسب مورد مشاوره قرار می‌گیرد. نارسایی پانکراس را می‌توان با تجویز آنزیم پانکراسی خوراکی درمان نمود. Wainwright و همکاران (۲۰۱۵)، درمان جدیدی را برای اصلاح اختلال عملکرد پروتئین CFTR پیشنهاد کرده‌اند. این محققان ثابت کردند که استفاده از ترکیب Lumacaftor و Ivacaftor در بیماران هموزیگوت برای جهش Phe508del، بسیار مفید بوده است. هیچ‌گونه گزارشی از استفاده از این داروها در زنان باردار در دسترس نمی‌باشد.

افزایش سرفه و تولید خلط نشانه بروز عفونت است. سفالوسپورین‌ها یا پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی خوراکی عموماً

1- serial pulmonary function test

جدول ۵-۵۱. نسبت شانس (Odds Ratio) عوارض مادری در ۱۱۱۹ زن باردار مبتلا به فیبروز کیستیک در مقایسه با گروه شاهد

| عوارض | نسبت شانس |
|---------------|-----------|
| آسم | ۵ |
| دیابت | ۱۴ |
| ترومبوفیلی | ۶ |
| تهویه مکانیکی | ۳۲ |
| پنومونی | ۶۹ |
| نارسایی تنفسی | ۳۰ |
| آسیب حاد کلیه | ۱۶ |
| مرگ | ۱۲۵ |

منوکسیدکربن خصوصاً از این لحاظ مسمومیت‌زا است که بی‌رنگ و بی‌بو بوده و میل ترکیبی بالایی برای اتصال به هموگلوبین دارد. به این ترتیب، منوکسیدکربن جایگزین اکسیژن شده و با جلوگیری از انتقال اکسیژن باعث هیپوکسی می‌شود. علاوه بر عوارض حادی نظیر مرگ و انسفالوپاتی آنوکسیک اختلالات شناختی در حدود نیمی از بیماران مشاهده می‌شوند؛ این اختلالات در کسانی دیده می‌شوند که دچار کاهش سطح هوشیاری شده یا سطح منوکسیدکربن آنها بالای ۲۵ درصد باشد. (Weaver, ۲۰۰۲). آسیب هیپوکسیک مغز، بیشتر کورتکس و ماده سفید مغز و نیز گانگلیون‌های قاعده‌ای را درگیر می‌نماید. (Prockop, ۲۰۰۷; Lo, ۲۰۰۷). گاهی بعد از بهبودی، سندرم پارکینسون رخ می‌دهد (Hemphill, ۲۰۱۵).

■ بارداری و مسمومیت با منوکسیدکربن

به دنبال بروز برخی تغییرات فیزیولوژیک، میزان تولید منوکسیدکربن در دوران بارداری تقریباً دو برابر می‌شود (Longo, ۱۹۷۷). هر چند زنان باردار بیش از سایر افراد مستعد مسمومیت با منوکسیدکربن نیستند، اما چنین نمی‌تواند سطوح بالای منوکسیدکربن را تحمل نماید (Friedman, ۲۰۱۵). در تماس‌های مزمن، علائم مادر عموماً زمانی ظاهر می‌شوند که غلظت کربوکسی هموگلوبین به ۵ تا ۲۰ درصد برسد. این علائم عبارتند از: سردرد، ضعف، گیجی، اختلالات فیزیکی و بینایی، تپش قلب و تهوع و استفراغ. در تماس‌های حاد، غلظت‌های ۳۰ تا ۵۰ درصد موجب بروز علائم کلاپس قریب‌الوقوع قلبی-عروقی می‌گردند. سطوح بالای ۵۰ درصد می‌تواند برای مادر و جنین کشنده باشند.

از آن جایی که میل ترکیبی هموگلوبین F برای منوکسیدکربن بیشتر است، سطح کربوکسی هموگلوبین در جنین، ۱۰ تا ۱۵ درصد بالاتر از سطح کربوکسی هموگلوبین در مادر است. این امر ممکن است ناشی از انتشار تسهیل شده باشد (Longo, ۱۹۷۷). نکته مهم این‌جاست که نیمه عمر کربوکسی هموگلوبین در مادر ۲ ساعت و در جنین ۷ ساعت است. از آن جایی که اتصال منوکسیدکربن به هموگلوبین F محکمتر است، جنین ممکن است حتی قبل از آن که سطح منوکسیدکربن در مادر به نحو قابل توجهی افزایش یابد، دچار هیپوکسمی شود. تماس رویان با منوکسیدکربن، ناهنجاری‌های مختلفی را در وی سبب می‌شود؛ انسفالوپاتی آنوکسیک عارضه اصلی تماس جنین

را گزارش کردند (جدول ۵-۵۱). برعکس، پیامدهای پری‌ناتال به طرز شگفت‌انگیزی خوب بوده است.

■ پیوند ریه

فیبروز کیستیک نوعی بیماری ارثی شایع است که گاه به پیوند ریه منجر می‌گردد. Gyi و همکاران وی (۲۰۰۶) با بررسی ۱۰ مورد حاملگی در زنانی که به دنبال فیبروز کیستیک تحت پیوند ریه قرار گرفته بودند، پیامدهای موفقیت‌آمیزی را در ۹ نوزاد زنده متولد شده گزارش نمودند. پیامدهای مادری، به این اندازه مطلوب نبودند؛ سه نفر از مادران در دوران بارداری دچار رد پیوند ریه شدند؛ در دوران بارداری عملکرد ریه در تمام زنان به طور پیشرونده کاهش یافت و تمام آنها تا ۳۸ ماه پس از زایمان، به دنبال رد مزمن پیوند، جان خود را از دست دادند.

مسمومیت با منوکسیدکربن

منوکسیدکربن گازی است که در همه جا وجود دارد و میزان اشباع کربن منوکسی هموگلوبین در اکثر بزرگسالان غیرسیگاری، ۱ تا ۳ درصد است. در افراد سیگاری این میزان ممکن است به ۵ تا ۱۰ درصد برسد. منوکسیدکربن، شایع‌ترین علت مسمومیت در سراسر جهان است (Stoller, ۲۰۰۷). سطوح سمی این گاز اغلب در نقاطی مشاهده می‌شود که با وسایل گرمایشی تولیدکننده این گاز گرم شده و از تهویه کافی برخوردار نیستند.

منابع

- Adhikari M, Pillay T, Pillay DG: Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J* 16:1108, 1997
- Agha FP, Vadi A, Amendola MA, et al: Effects of pregnancy on sarcoidosis. *Surg Gynecol Obstet* 155:817, 1982
- Ahmad A, Ahmed A, Parrizio P: Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 25(3):167, 2013
- Ahmad H, Mehra NJ, Manikil VM, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia in pregnancy. *Chest* 120:666, 2001
- Alehan F, Eröl I, Onay OS: Cerebral palsy due to nonlethal maternal carbon monoxide intoxication. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79(8):614, 2007
- Ali Z, Ulrik CS: Incidence and risk factors for exacerbations of asthma during pregnancy. *J Asthma Allergy* 6:53, 2013
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Asthma in pregnancy. Practice Bulletin No. 90, February 2008, Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Influenza vaccination during pregnancy. Committee Opinion No. 608, September 2014, Reaffirmed 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691, March 2017
- Andrews WW: Cesarean delivery for refractory status asthmaticus. *Obstet Gynecol* 121:417, 2013
- Anselmi A, Ruggieri VG, Lethuille J, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *J Card Surg* 30(10):781, 2015
- Asadi Gharabaghi M, Allameh SF: Primary pulmonary cryptococcosis. *BMJ Case Rep* 2014;pii: ber2014203821, 2014
- Aubard Y, Magne I: Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG* 107:833, 2000
- Badve SA, Ghate SD, Badve MS, et al: Tuberculosis of spine with neurological deficit in advanced pregnancy: a report of three cases. *Spine J* 11(1):e9, 2011
- Bain E, Pierides KL, Clifton VL, et al: Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010660, 2014
- Bar R, Cohen M, Bentur Y, et al: Pre-labor exposure to carbon monoxide: should the neonate be treated with hyperbaric oxygenation? *Clin Toxicol* 45(5):579, 2007
- Barnes PJ: Asthma. In Kasper D, Fauci A, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2015, p 1669
- Baughman RP, Lower EE: Sarcoidosis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2015, p 2205
- Bel EH: Mild asthma. *N Engl J Med* 369(6):549, 2013
- Belfort MA, Clark SL, Saade GR, et al: Hospital readmission after delivery: evidence for an increased incidence of nonurogenital infection in the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 202:35.e1, 2010
- Belgi RH, Venkataramanan R, Caritis SN, et al: Oseltamivir for influenza in pregnancy. *Semin Perinatol* 38(8):503, 2014
- Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, et al: Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis* 53(4):363, 2011
- Blais L, Kettani FZ, Forget A: Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod* 28(4):908, 2013
- Blais L, Suissa S, Boivin JF, et al: First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 53:1025, 1998
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al: Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 365(16):1471, 2011
- Boczar M, Sawicka E, Zybert K: Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis—results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000–2014. *Dev Period Med* 19(1):32, 2015
- Boggess KA, Myers ER, Hamilton CD: Antepartum or postpartum isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Obstet Gynecol* 96:747, 2000
- Bonham CA, Patterson KC, Strek ME: Asthma outcomes and management during pregnancy. *Chest* September 1, 2017 [Epub ahead of print]
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al: Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 102:739, 2003
- Briggs GG, Freeman RK (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015
- Brito V, Niederman MS: Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 32:121, 2011
- Caldwell JW, Asura EL, Kilgore WB, et al: Coccidioidomycosis in pregnancy during an epidemic in California. *Obstet Gynecol* 95:236, 2000

در مراحل بعدی بارداری است (Alehan, ۲۰۰۷; Aubard, ۲۰۰۰).

درمان

در تمام قربانیان، درمان مسمومیت با منوکسیدکربن به صورت حمایتی و همراه با تجویز فوری اکسیژن ۱۰۰ درصد صورت می‌گیرد. اندیکاسیون‌های تجویز اکسیژن پرفشار (hyperbaric) در افراد غیرباردار مشخص نیست (Kao, ۲۰۰۵; Weaver و همکاران وی (۲۰۰۲) گزارش کردند که تجویز اکسیژن پرفشار (در قیاس با اکسیژن هیپرباریک) هم در ۶ هفته و هم در ۱ سال می‌تواند نرخ بروز اختلالات شناختی را در بزرگسالان به حداقل برساند. در صورت تماس "قابل توجه" با منوکسیدکربن، عموماً توصیه می‌شود در دوران بارداری از اکسیژن هیپرباریک استفاده شود (Aubard, ۲۰۰۰; Ernst, ۱۹۹۸). مسأله اصلی، چگونگی تعریف تماس قابل توجه است (Friedman, ۲۰۱۵). هر چند سطح منوکسیدکربن در مادر، به درستی نمی‌تواند پیشگویی کننده سطح این ماده در جنین باشد، اما برخی پزشکان توصیه می‌کنند که چنانچه سطح منوکسیدکربن در مادر فراتر از ۱۵ تا ۲۰ درصد باشد، از اکسیژن هیپرباریک استفاده شود. Corcoran و Towers (۲۰۰۹) با بررسی الگوی ضربان قلب جنین، درگیری را در جنین‌های مبتلا به صورت بالارفتن حد پایه، کاهش تغییرپذیری و فقدان افزایش و کاهش ضربان توصیف کردند. تجویز اکسیژن هیپرباریک در نوزادان مبتلا نیز مورد مناقشه است (Bar و همکاران، ۲۰۰۷).

Elkharat و همکاران وی (۱۹۹۱) تجویز اکسیژن هیپرباریک را در ۴۴ زن باردار، موفقیت‌آمیز گزارش نموده‌اند. Silverman و Montano (۱۹۹۷)، زنی را که دچار علائم غیرطبیعی عصبی و قلبی-عروقی بود، با تجویز اکسیژن هیپرباریک، به گونه‌ای موفقیت‌آمیز درمان نمودند؛ همچنین تجویز اکسیژن هیپرباریک سبب شد که افت‌های متغیر^۱ ضربان قلب جنین نیز مرتفع شود. Greingor و همکاران وی (۲۰۰۱) در زنی که در هفته ۲۱ بارداری به سر می‌برد، به مدت ۹۰ دقیقه از اکسیژن ۱۰۰ درصد هیپرباریک (۲/۵atm) استفاده نمودند، این زن در زمان ترم، نوزادی سالم را به دنیا آورد. طبق گزارش Divers Alert Network (دانشگاه Duke, ۲۰۱۶)، حدود ۷۰۰ اتاقک تجویز اکسیژن هیپرباریک در آمریکای شمالی، مرکزی و حوزه دریای کارائیب وجود دارد؛ جهت مشاوره با Divers Alert Network (DAN)، با شماره ۹۱۱-۶۸۴-۹۱۹ تماس حاصل نمایید.

فصل ۵۲

اختلالات ترومبوآمبولیک @khu_medical

برابر بیشتر از زنان غیر باردار است (Greer, ۲۰۱۵). تقریباً تعداد یکسانی از موارد، قبل از زایمان و در طول دوره نفاس شناسایی شده‌اند. ترومبوز ورید عمقی به تنهایی، قبل از زایمان شایع‌تر است، و آمبولی ریوی در ۶ هفته اول بعد از زایمان شیوع بیشتری دارد (Jacobsen, ۲۰۰۸). در طول دوره نفاس، بروز عوارض ترومبوآمبولیک ۲۲ مورد در ۱۰۰۰۰۰ وضع حمل تخمین زده می‌شود. احتمال بروز در ۶ هفته دوم دوره نفاس، به حدود ۳ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ وزن حمل کاهش می‌یابد، با این حال همچنان بالاست (Kamel, ۲۰۱۴).

پاتوفیزیولوژی

ترومبوفیلی‌ها

غربالگری ترومبوفیلی‌ها

ترومبوز وریدهای عمقی

زایمان و وضع حمل

ترومبوفلیت وریدهای سطحی

آمبولی ریه

پیش‌گیری از ترومبوز

پاتوفیزیولوژی

در سال ۱۸۵۶، رودلف ویرشو شرایط زمینه‌ساز وقوع ترومبوزهای وریدی را به شرح زیر برشمرد: (۱) استاز، (۲) ترومای موضعی به جدار عروق و (۳) افزایش انعقادپذیری، خطر بروز حالات فوق در دوران بارداری افزایش می‌یابد. به عنوان مثال، تحت فشار قرار دادن ورید اجوف تحتانی و وریدهای لگنی به دنبال بزرگ شدن رحم موجب می‌شود که سیستم وریدی اندام‌های تحتانی، مستعد استاز شوند. Marik و Plante (۲۰۰۸) در بررسی‌های خود به این نتیجه رسیدند که از اوایل سه ماهه سوم بارداری تا ۶ هفته پس از زایمان، سرعت جریان خون در پاها حدود ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. این استاز، ثابت‌ترین فاکتور خطر ساز جهت ترومبوز وریدی به شمار می‌رود. استاز وریدی و زایمان ممکن است در آسیب سلول‌های اندوتلیال نیز نقش داشته باشند. همان‌طور که در بخش ضمیمه ذکر شده است در دوران بارداری، افزایش قابل توجه سنتر اکثر فاکتورهای انعقادی زمینه را برای لخته شدن خون فراهم می‌نماید. همان‌گونه که در جدول ۱-۵۲ مشاهده می‌کنید، برخی

بیمار از درد شدید و ناگهانی جلوی قفسه‌سینه شکایت می‌کند، و با علایم تنگی نفس شدید و نهایتاً نیاز شدید به هوا مراجعه می‌کند. با این حال، این امبولی‌ها همواره کشنده نیستند، نسبت کوچکی از بیماران بهبود پیدا می‌کنند. درمان کاملاً تسکینی است.

J. Whitridge Williams (1903)

در طول قرن گذشته، به حرکت افتادن زودتر بیماران سبب شده است ترومبوآمبولی وریدی (VTE) در دوران نفاس به طرز قابل توجهی کاهش یابد. با این حال علیرغم این موضوع و سایر پیشرفت‌ها در زمینه پیشگیری و درمان، ترومبوآمبولی به عنوان یکی از علل اصلی عوارض و مرگ‌ومیر مادری باقی مانده است. در واقع، آمبولی ترومبوتیک ریوی به عنوان ۹/۲ درصد مرگ‌های مرتبط با بارداری در ایالات متحده بین سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۳ محسوب می‌شود (Creanga, ۲۰۱۷).

بروز مطلق VTE در طول بارداری پایین است (۱ تا ۲ مورد در هر ۱۰۰۰ بارداری). با این حال، احتمال خطر در حدود پنج

زایمان (postpartum)، از این هم فراتر می‌رود. Waldman و همکاران (۲۰۱۳) به این نتیجه رسیدند که خطر ترومبوآمبولی وریدی با افزایش سن مادر به طور مختصری افزایش پیدا می‌کند و در زنان با پاریته بالا، مبتلا به یک اختلال هایپر تانسو، زایمان سزارین و در زنان چاق تقریباً ۲ برابر می‌شود. در زنانی که مرده‌زایی داشتند یا تحت هیستریکتومی حول و حوش زایمان قرار گرفتند این خطر به طور قابل توجهی بیشتر بود.

در واقع پس از سابقه شخصی ترومبوز، مهم‌ترین عامل خطر شخصی مرتبط، ترومبوفیلی شناخته شده ژنتیکی است. حدود ۲۰ تا ۵۰ درصد زنانی که طی بارداری یا در دوران پس از زایمان دچار ترومبوز وریدی می‌شوند به یک اختلال ژنتیکی زمینه‌ای قابل شناسایی مبتلا هستند (ACOG، ۲۰۱۷b).

ترومبوفیلی‌ها

در آبشار انعقادی، برخی پروتئین‌های تنظیمی مهم به عنوان مهارکننده عمل می‌نمایند (تصویر ۱-۵۲). در بخش ضمیمه، سطوح طبیعی بسیاری از این پروتئین‌ها در دوران بارداری ذکر گردیده است. کمبود ارثی یا اکتسابی این پروتئین‌های مهاری، در مجموع ترومبوفیلی خوانده می‌شود. ترومبوفیلی‌ها می‌توانند باعث افزایش انعقادپذیری و ترومبوآمبولی‌های وریدی مکرر شوند (Connors، ۲۰۱۷). هر چند ترومبوفیلی‌ها مجموعاً در نزدیک به ۱۵ درصد از جمعیت‌های سفیدپوست اروپایی وجود دارند، اما این اختلالات مسئول بیش از ۵۰ درصد از وقایع ترومبوآمبولیک در دوران بارداری محسوب می‌شوند (Lockwood، ۲۰۰۲؛ Pierangeli، ۲۰۱۱). برخی از ویژگی‌های ترومبوفیلی‌های ارثی شایع در جدول ۲-۵۲ ذکر شده‌اند.

■ ترومبوفیلی‌های ارثی

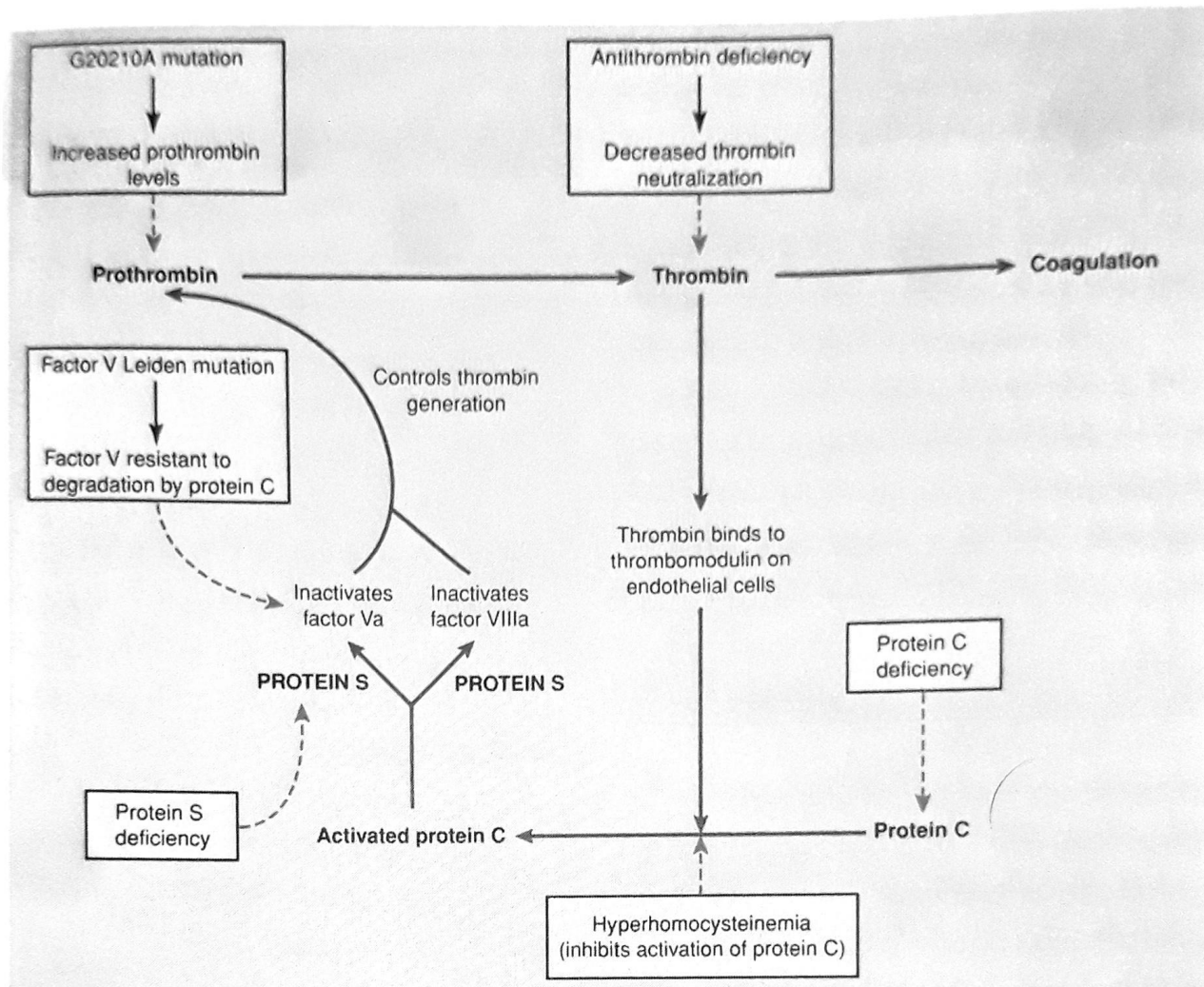
بیماران مبتلا به اختلالات ترومبوفیلیک ارثی اغلب سابقه خانوادگی ترومبوز دارند. ترومبوفیلی‌های ارثی هم‌چنین در نیمی از بیمارانی که قبل از ۴۵ سالگی دچار ترومبوآمبولی وریدی به خصوص در غیاب عوامل خطر شناخته شده دیده می‌شوند. سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی به دنبال آمبولی ریوی یا سابقه نیاز چندین عضو خانواده به درمان ضد انعقادی طولانی مدت به دلیل ترومبوز راجعه اهمیت به سزایی دارد (Anderson، ۲۰۱۱).

جدول ۱-۵۲. شماری از عوامل خطر ساز مرتبط با افزایش خطر ترومبوآمبولی

| عمومی | شماری |
|----------------------------|--------------------------|
| سن ۳۵ سال و بالاتر | وضع حمل سزارین |
| ناهنجاری‌های آناتومیک | هیستریکتومی سزارین |
| سرطان | درمان |
| بیماری‌های بافت همبند | خونریزی و آنمی |
| دهیدراتاسیون | استفراغ شدید |
| بی تحرکی | بی تحرکی |
| (مسافرت‌های طولانی) | (استراحت طولانی در بستر) |
| عفونت و بیماری‌های التهابی | بارداری چندقلو |
| بیماری‌های میلوپرولیفراتیو | جوشی پاریته |
| سندرم نفروتیک | پره‌اکلاپسی |
| چاقی | عفونت‌های تناسلی |
| مصرف ضدبارداری‌های خوراکی | مردم‌زایی |
| جراحی‌های ارتوپدی | |
| پاراپلژی | |
| سابقه ترومبوآمبولیسم | |
| بیماری سلول‌های داسی شکل | |
| استعمال دخانیات | |
| ترومبوفیلی | |

* مانند سندرم May-Thurner (سندرم فشار ورید ایلایک).

عوامل خطر بروز ترومبوآمبولی را در دوران بارداری افزایش می‌دهند. مهم‌ترین این عوامل خطر ساز، سابقه شخصی ترومبوز است. در حقیقت، ۱۵ تا ۲۵ درصد کل موارد ترومبوآمبولیسم وریدی در حین بارداری، رویدادهایی تکراری هستند (ACOG، ۲۰۱۷b). James و همکاران وی (۲۰۰۶) اهمیت سایر عوامل خطر را تخمین زدند و میزان بروز ترومبوآمبولی وریدی را در دوران بارداری ۷۱۷۷ مورد و در دوران پس از زایمان (postpartum) ۷۱۵۸ مورد گزارش نمودند. این محققان در مطالعات خود به این نتیجه رسیدند که در شرایط ذیل، خطر ترومبوآمبولی تقریباً دو برابر می‌گردد: بارداری‌های چندقلو، آنمی، استفراغ شدید، خونریزی و زایمان سزارین. خطر ترومبوآمبولی در صورت ابتلای مادر به عفونت‌های پس از



تصویر ۵۲-۱ مروری بر ترومبوفیلی‌های ارثی و اثر آنها بر روی آبشار انعقادی.

کمبود آنتی ترومبین

آنتی ترومبین (که پیش تر آنتی ترومبین III خوانده می شد) و در کبد ساخته می شود یکی از مهم ترین مهارکننده های ترومبین در فرایند تشکیل لخته است. آنتی ترومبین، ترومبین و فاکتور Xa را غیرفعال می سازد (Rhéaume, ۲۰۱۶). لازم به ذکر است که هپارین سبب افزایش سرعت تعامل آنتی ترومبین با هدف خود می شود. کمبود آنتی ترومبین ممکن است ناشی از جهش های بیشماری باشد که تقریباً همواره اتوزومی غالب هستند. کمبود نوع I در اثر کاهش سنتز آنتی ترومبین بیولوژیک طبیعی رخ می دهد و کمبود نوع II با سطوح طبیعی آنتی ترومبین و کاهش فعالیت عملکردی آن مشخص می شود (Anderson, ۲۰۱۱). کمبود هموزیگوت آنتی ترومبین با حیات منافات دارد. کمبود آنتی ترومبین نادر است؛ نرخ بروز این بیماری، ۱ مورد به ازای هر ۵۰۰ تا ۵۰۰۰ نفر است (Ilonczai, ۲۰۱۵).

(Rhéaume, ۲۰۱۶). کمبود آنتی ترومبین، ترومبوژنیک ترین کوآگولوپاتی ارثی محسوب می شود. در واقع، کمبود آنتی ترومبین موجب خطر نسبی ۲۵ تا ۵۰ برابر VTE در کل جمعیت و افزایش ۶ برابری خطر عوارض ترومبوآمبولیک در طول بارداری می شود (Ilonczai, ۲۰۱۵). در افراد مبتلا به طور خاص خطر ترومبوآمبولی و ریدی در طول زندگی تقریباً ۵۰٪ است. Sabadell و همکاران (۲۰۱۰) نتایج ۱۸ بارداری همراه با کمبود آنتی ترومبین را مورد مطالعه قرار دادند. در ۱۲ مورد از این بارداری ها، هپارین با وزن مولکولی پایین تجویز شده و در ۶ مورد به دلیل اینکه کمبود آنتی ترومبین هنوز تشخیص داده نشده بود، درمان صورت نگرفت. سه بیمار در گروه درمان شده دچار حمله ترومبوآمبولی شدند؛ در گروه درمان شده هیچ مورد حمله ای رخ نداد. همچنین خطر مرده زایی و محدودیت رشد جنین در زنان درمان نشده ۵۰ درصد بود. در مقایسه در هیچ یک از زنان درمان

| جدول ۲-۵۲. ترومبوآمبولی‌های ارثی و ارتباط آنها با ترومبوآمبولی‌های وریدی (VTE) در دوران بارداری | | | | |
|---|---|---|----------------------------|--|
| Mutation | خطر VTE در هر بارداری (بدون سابقه) (%) | خطر VTE در هر بارداری (سابقه VTE در گذشته) (%) | نسبت شانس VTE ^a | |
| فاکتور V لیدن (هتروزیگوت) | ۰/۵-۱/۲ | ۱۰ | ۶/۴ | |
| فاکتور V لیدن (هموزیگوت) | ۴ | ۱۷ | ۳۵/۸ | |
| ژن پروترومبین (هتروزیگوت) | < ۰/۵ | > ۱۰ | ۵/۱ | |
| ژن پروترومبین (هموزیگوت) | ۲-۴ | > ۱۷ | ۲۱/۱ | |
| فاکتور V لیدن / پروترومبین (هتروز یگوت مرکب) | ۴-۵ | > ۲۰ | ۲۱/۲ | |
| فعالیت آنتی ترومبین III (< ۶۰٪) | ۳-۷ | ۴۰ | ۹/۵ | |
| فعالیت پروتئین C (< ۵۰٪) | ۰/۱-۰/۸ | ۴-۱۷ | ۹/۳ | |
| آنتی‌ژن آزاد پروتئین S (< ۵۵٪) | ۰/۱ | ۰-۲۲ | ۷ | |

نسبت شانس VTE ناشی از بارداری در مقایسه با زنان بارداری که حامل نیستند. برگرفته از کالج زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۷c؛ Croles، ۲۰۱۷.

نمودن پروتئین C است. پروتئین C نوعی ضدانعقاد طبیعی است که در حضور پروتئین S، تولید ترومبین را کنترل می‌نماید؛ بخشی از این کنترل، از طریق غیرفعال ساختن فاکتورهای Va و VIIIa صورت می‌گیرد (تصویر ۱-۵۲). فعالیت پروتئین C به میزان خفیفی افزایش می‌یابد، اما این افزایش طی نیمه اول بارداری قابل توجه است. این محققین حدس زدند که این افزایش از طریق مسیرهای تنظیمی ضد انعقادی و التهابی در حفظ محصول اولیه بارداری نقش دارد (Said، ۲۰۱۰b).

تاکنون بیش از ۱۶۰ جهش اتوزومال غالب مختلف در ژن پروتئین C شناسایی شده‌اند (Louis-Jacques، ۲۰۱۶). میزان شیوع کمبود پروتئین C، ۲ تا ۳ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ نفر است. اما در بسیاری از این افراد سابقه ترومبوز وجود ندارد، چرا که بیان فنوتیپی بیماری بسیار متغیر است (Anderson، ۲۰۱۱). میزان شیوع، براساس مرز فعالیت ۵۰ تا ۶۰ درصد برآورد می‌گردد؛ اکثر آزمایشگاه‌ها از این مرز استفاده می‌نمایند. کمبود پروتئین C، خطر بروز ترومبوآمبولی‌های وریدی را ۶ تا ۱۲ برابر افزایش می‌دهد (Lockwood، ۲۰۱۲).

کمبود پروتئین S

این عامل ضد انعقادی در گردش توسط پروتئین C فعال می‌شود که توانایی آن در غیرفعال کردن فاکتورهای Va و VIIIa را بهبود می‌بخشد (تصویر ۱-۵۲). بیش از ۱۳۰ جهش مختلف در ژن

شده مرده‌زایی رخ نداد و تقریباً یک‌چهارم آنان دچار محدودیت رشد جنین شدند. Ilonczai و همکاران (۲۰۱۵) نتایج مشابهی را گزارش کردند. Garcia-Botella و همکاران (۲۰۱۶) یک مورد ترومبوز مزانتر را در یک زن باردار مبتلا به کمبود آنتی‌ترومبین گزارش کردند. Seguin و همکاران (۱۹۹۴) نتایج ۲۳ نوزاد دچار کمبود آنتی‌ترومبین را مرور کرده و ۱۱ مورد ترومبوز و ۱۰ مورد مرگ گزارش کردند.

با توجه به چنین خطری، زنان مبتلا فارغ از اینکه سابقه ترومبوز داشته باشند یا خیر در دوران بارداری تحت درمان با هپارین قرار می‌گیرند. Paidas و همکاران (۲۰۱۶) به این نتیجه رسیدند که هنگامی که لازم است داروهای ضد انعقاد قطع شوند، درمان با آنتی‌ترومبین انسانی نو ترکیب از بروز ترومبوآمبولی وریدی جلوگیری کرد. Sharpe و همکاران (۲۰۱۱) استفاده موفقیت‌آمیز از انفوزیون کسنتانت‌تره آنتی‌ترومبین به علاوه داروهای ضد انعقاد در یک زن باردار مبتلا به کمبود آنتی‌ترومبین که علی‌رغم مصرف دوز درمانی هپارین با وزن مولکولی کم در سه ماهه سوم بارداری دچار ترومبوز شده بود را گزارش نمودند.

کمبود پروتئین C

زمانی که ترومبین به ترومبومدولین موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک متصل می‌گردد، فعالیت‌های پیش‌انعقادی آن خنثی می‌گردد. نقش دیگر ترومبین، فعال

پروتئین S شناسایی شده‌اند. شیوع این جهش‌ها در مجموع، ۰/۳ تا ۱/۳ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ نفر است (Louis-Jacques, ۲۰۱۶). کمبود پروتئین S با سنجش آنتی‌ژنیک سطوح تام، عملکردی و آزاد پروتئین S مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در دوران بارداری، این سه سطح به طور طبیعی کاهش می‌یابند (ضمیمه)؛ از این رو تشخیص بیماری در زنان باردار و نیز در کسانی که از برخی ضدبارداری‌های خوراکی استفاده می‌نمایند، دشوار است (Archer, ۱۹۹۹). در صورت لزوم انجام غربالگری طی بارداری، مقایسه آستانه آنتی‌ژن آزاد پروتئین S در سه ماهه دوم و سوم به ترتیب کمتر از ۳۰ درصد و کمتر از ۲۴ درصد توصیف شده‌اند. در افراد با سابقه خانوادگی مثبت خطر ترومبوآمبولی وریدی در بارداری ۶ تا ۷ درصد گزارش شده است (ACOG, ۲۰۱۷c).

Conrad و همکاران وی (۱۹۹۰) با بررسی ۲۹ زن باردار مبتلا به کمبود پروتئین S، ترومبوز را در ۵ نفر از آنها گزارش نمودند. Burneo و همکاران وی (۲۰۰۲) نیز ترومبوز وریدهای مغز را گزارش کردند. کمبود هموزیگوت پروتئین C یا S در نوزادان عموماً با فنوتیپ بالینی شدیدی همراه است که پورپورای فولمینانت خوانده می‌شود (Shanbhag, ۲۰۱۵).

مقاومت به پروتئین C فعال (جهش فاکتور V لیدن)

این اختلال که شایع‌ترین سندرم ترومبوفیلیک شناخته شده است، با مقاومت پلاسما به اثرات ضدانعقادی پروتئین C فعال مشخص می‌گردد. در این زمینه جهش‌های متعددی شناسایی شده‌اند، اما شایع‌ترین جهش، موتاسیون فاکتور V لیدن است؛ لیدن نام شهری است که این جهش، نخستین بار در آنجا تشریح گردید. این جهش بدمعنی^۱ باعث جایگزین شدن گلوتامین به جای آرژنین در موقعیت ۵۰۶ پلی‌پپتید فاکتور V می‌گردد؛ این امر سبب می‌شود فاکتور V در مقابل تجزیه توسط پروتئین C فعال مقاوم شود. بدین ترتیب، فاکتور V غیرطبیعی فعالیت پیش‌انعقادی خود را حفظ نموده و زمینه را برای وقوع ترومبوز مساعد می‌سازد (تصویر ۱-۵۲). این منجر به تولید بیشتر ترومبین می‌شود (MacCallum, ۲۰۱۴).

وراثت هتروزیگوت فاکتور V لیدن شایع‌ترین نوع هموفیلی وراثتی است که در ۳ تا ۱۵ درصد جمعیت انتخابی اروپایی و ۳ درصد جمعیت آفریقایی - آمریکایی دیده می‌شود اما در سیاهپوستان آفریقایی و آسیایی‌ها دیده نمی‌شود (Lockwood,

۲۰۱۲). یک تئوری برای توجیه شیوع نسبتاً بالای این بیماری این است که هتروزیگوت بودن موجب مزایایی در افزایش زنده ماندن بیمار می‌شود چرا که احتمالاً باعث کاهش خونریزی در زمان زایمان یا تروما در بیمار می‌شود (MaCallum, ۲۰۱۴). همان‌طور که در جدول ۲-۵۲ نشان داده شده است، زنان هتروزیگوت از نظر فاکتور V لیدن تقریباً ۴۰ درصد موارد ترومبوآمبولی وریدی را طی بارداری به خود اختصاص می‌دهند. با این حال، خطر واقعی در بیماران بارداری که که هتروزیگوت بوده و سابقه خانوادگی مثبت یا بستگان درجه یکی که پیش از ۵۰ سالگی دچار حمله ترومبوز شده باشند نداشته باشند، ۵ تا ۱۲ به ازای هر ۱۰۰۰ نفر است. بالعکس، این خطر در زنانی که سابقه شخصی یا خانوادگی داشته باشند به حداقل ۱۰ درصد افزایش می‌یابد. در زنان بارداری که هموزیگوت هستند بدون سابقه شخصی یا خانوادگی خطر ترومبوز وریدی ۱ تا ۴ درصد است، در حالی که در صورت وجود سابقه، این خطر به ۱۷ درصد می‌رسد (ACOG, ۲۰۱۷c).

تشخیص حین بارداری از طریق آنالیز DNA برای ژن جهش‌یافته فاکتور V صورت می‌گیرد. علت استفاده از این روش این است که روش زیست‌سنجی (bioassay) به دلیل اینکه در اوایل بارداری به علت تغییراتی که در سایر پروتئین‌های انعقادی روی می‌دهد و سبب افزایش مقاومت می‌شود، مختل می‌گردد (Walker, ۱۹۹۷). قابل توجه است که مقاومت به پروتئین C فعال می‌تواند ناشی از سندرم آنتی‌فسفولیپید نیز باشد که در ادامه فصل و همچنین در فصل ۵۹ به آن پرداخته می‌شود.

Kjellberg و همکاران (۲۰۱۰) جهت ارزیابی اهمیت پروگنوستیک جهش فاکتور V لیدن حین بارداری، نتایج بارداری را در ۴۹۱ فرد ناقل با ۱۰۵۵ کنترل مقایسه کردند. هر سه مورد واقعه ترومبوآمبولیک در افراد ناقل رخ دادند. اما هیچ اختلالی از نظر تولد پره‌ترم، وزن زمان تولد یا عوارض ناشی از پرفشاری خون میان دو گروه وجود نداشت. Hammerova و همکاران (۲۰۱۱) نیز دریافتند که وقایع سوء بارداری در زنانی که دچار جهش‌های هتروزیگوت بودند، افزایش پیدا نکردند. در مطالعه مشاهده‌ای و آینده‌نگر "شبکه واحدهای طب مادر و جنین" (Dizon-Townson, ۲۰۰۵) با بررسی ۵۰۰۰ زن باردار، نرخ بروز جهش هتروزیگوت فاکتور V لیدن ۲/۷ درصد گزارش شد. از سه

هیپر هموستیستئینی

شایع‌ترین علت افزایش سطح هموستیستین، جهش حساس به حرارت C667T در آنزیم ۵، ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) است. وراثت این جهش از الگوی اتوزومی مغلوب تبعیت می‌کند. افزایش سطح هموستیستین ممکن است ناشی از کمبود یکی از چند آنزیم دخیل در متابولیسم متیونین یا ناشی از کمبود اسید فولیک، ویتامین B₆ یا B₁₂ در رژیم غذایی باشد (Hague, ۲۰۰۳). در جریان یک بارداری طبیعی، غلظت پلاسمایی هموستیستین کاهش می‌یابد (López-Quesada, ۲۰۰۳). به این ترتیب، Lockwood (۲۰۰۲) توصیه می‌کند در دوران بارداری، برای تعریف هیپر هموستیستئینی، از مرز بیش از ۱۲ μmol/L در حالت ناشتا استفاده شود.

Den Heijer و همکاران (۲۰۰۵) در یک متآنالیز جالب دریافتند که مطالعات بین‌المللی پلی‌مرفیسم MTHFR، مجموعاً با افزایش قابل توجه مختصر ترومبوز مرتبط‌اند. بالعکس، مطالعاتی که در آمریکای شمالی انجام شده‌اند، چنین ارتباطی را نشان نمی‌دهند. محققین حدس می‌زنند، مصرف مکمل‌های اسیدفولیک می‌تواند توضیح دهنده این اختلاف باشد. به خاطر بیاورید که فولیک اسید کوفاکتور واکنش متیلاسیون مجدد هموستیستین به متیونین است. به طور مشابهی، کالچ متخصصین قفسه سینه آمریکا به این نتیجه رسیدند که فقدان ارتباط با ترومبوآمبولی می‌تواند نشان‌دهنده کاهش فیزیولوژیک سطوح هموستیستین در اثر بارداری و اثرات مصرف مکمل اسیدفولیک توسط مادر پیش از تولد باشد (Bates, ۲۰۱۲). کالچ متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷c) به این نتیجه رسیده است که شواهد ناکافی در حمایت از ارزیابی پلی‌مورفیسم MTHFR یا اندازه‌گیری سطوح ناشتای هموستیستین در جریان بررسی ترومبوآمبولی وریدی جود دارد.

سایر جهش‌های مسبب ترومبوپیلی

شمار پلی‌مرفیسم‌های بالقوه ترومبوپیلیک به طور فزاینده رو به افزایش است. متأسفانه اطلاعات موجود در مورد اهمیت پروگنوستیک این جهش‌های نادر اندک هستند. به طور مثال پروتئین Z نوعی پروتئین وابسته به ویتامین K است که در فرایند غیرفعال‌سازی فاکتور Xa به عنوان کوفاکتور ایفای نقش

مورد اصولی ریه و یک مور ترومبوز وریدهای عمقی (با نرخ بروز ۰/۸ به ازای هر ۱۰۰۰ بارداری)، هیچ یک در میان افراد ناقل روی نداده بودند. در افراد هتروزیگوت، خطر پره‌اکلامپسی، دکولمان جفت، محدودیت رشد جنین و سقط بالاتر نبود. بدین ترتیب پژوهشگران نتیجه گرفتند که غربالگری پره‌ناتال همگانی از حیث تشخیص جهش فاکتور V لیدن و نیز پروفیلاکسی در افرادی که فاقد سابقه ترومبوآمبولی وریدی هستند، اندیکاسیون ندارد. محققان در بررسی‌های خود به این نتیجه رسیدند که این غربالگری مقرون به صرفه نیست.

جهش پروترومبین G20210A

این جهش بدمعنی (missense) باعث تجمع بیش از حد پروترومبین می‌شود؛ این پروترومبین ممکن است بعداً به ترومبین تبدیل شود. سطوح پروترومبین تا حدود ۳۰ درصد در افراد هتروزیگوت و ۷۰ درصد در افراد هموزیگوت افزایش می‌یابد (MacCallum, ۲۰۱۴). همانند فاکتور V لیدن، وجود سابقه شخصی یا خانوادگی ترومبوآمبولی وریدی در خویشاوند درجه یک پیش از ۵۰ سالگی، خطر ترومبوآمبولی وریدی را طی بارداری افزایش می‌دهد (جدول ۲-۵۲). این خطر در یک ناقل هتروزیگوت با چنین سابقه‌ای، بیش از ۱۰ درصد است. ناقلین هتروزیگوت جهش در صورتی که چنین سابقه‌ای نداشته باشند، طی بارداری کمتر از ۱ درصد خطر ترومبوآمبولی وریدی دارند (ACOG, ۲۰۱۷c).

Silver و همکاران وی (۲۰۱۰) ۴۲۰۰ زن را از نظر جهش G20210A پروترومبین بررسی کردند. به طور کلی ۱۵۷ (۳/۸٪) زن حامل این جهش بودند و تنها یکی از آنها از نظر جهش هموزیگوت بود. میزان بروز سقط، پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد و دکولمان جفت در افراد ناقل و افراد غیرناقل مشابه بود. سه واقعه ترومبوآمبولیک در زنانی رخ دادند که آزمون جهش آنها منفی بود.

در بیماران هموزیگوت یا افرادی که دچار جهش G20210A به همراه فاکتور V لیدن هستند، احتمال ترومبوآمبولی از حاملین هتروزیگوت بیشتر است (Connors, ۲۰۱۷). Lim و همکاران (۲۰۱۶) راجع به پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به این نوع ترکیبی نادر از ترومبوپیلی‌ها، اطلاعات مفصلی فراهم آورده‌اند.

می‌کند. مطالعاتی که بر روی افراد غیرباردار صورت گرفته‌اند نشان می‌دهد که کاهش سطح پروتئین Z با افزایش خطر ترومبوآمبولی در ارتباط است و ممکن است در ایجاد پیامدهای نامطلوب بارداری مؤثر باشد (Almawi, ۲۰۱۳). به طور مشابهی، مهارکننده نوع I فعال‌کننده پلاسمینوژن (PAI-I) تنظیم‌کننده مهم فیبرینولیز است. برخی پلی‌مرفیسم‌ها در پروموتور ژن با افزایش مختصر خطر ترومبوآمبولی وریدی مرتبط‌اند. علی‌رغم اینکه این اختلالات در بیمارانی که سایر ترومبوفیلی‌ها را نیز به ارث برده‌اند خطر را تشدید می‌کند، کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷c) به این نتیجه رسیده است که شواهد کافی جهت توصیه به انجام غربالگری وجود ندارد.

Galanaud و همکاران (۲۰۱۰) این فرضیه را مطرح نمودند که وجود ترومبوفیلی در پدر ممکن است خطر ترومبوآمبولی را در مادر افزایش دهد. این محققین به طور اختصاصی دریافتند که وجود ترومبوفیلی در پدر (آل PROCR 6936G) بر روی گیرنده پروتئین C اندوتلیال اثر می‌گذارد. این گیرنده توسط تروفوبلاست پرز بیان می‌شود و بنابراین در تماس با خون مادر می‌باشد. علی‌رغم اینکه این تحقیق هنوز در مراحل ابتدایی است، اما می‌تواند به توجیه پاتوژنز ترومبوزهای ایدیوپاتیک راجعه در زنان باردار کمک کند.

■ ترومبوفیلی‌های اکتسابی

برخی نمونه‌های شرایط افزایش انعقادپذیری اکتسابی عبارتند از سندرم آنتی‌فسفولیپید (APS)، ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (ادامه همین فصل) و سرطان.

آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید

این اختلال پیش‌انعقادی^۱ می‌تواند بر گردش خون شریانی و وریدی تأثیر بگذارد. وریدهای عمقی‌تر اندام‌های تحتانی و گردش خون شریان مغزی، به ترتیب شایع‌ترین محل‌های ترومبوز وریدی و شریانی هستند (Connors, ۲۰۱۷; Giannakopoulos, ۲۰۱۳). علاوه بر ترومبوز، دیگر تظاهرات بالینی شایع APS، علائم مامایی است (جدول ۵-۱۸). این ویژگی‌ها علاوه بر ترومبوزهای عروقی عبارتند از: (۱) حداقل یک مورد مرگ غیرقابل توجیه جنین در هفته دهم بارداری یا پس از آن، (۲) حداقل یک تولد پره‌ترم پیش از ۳۴ هفتگی به

دلیل اکلامپسی، پره‌اکلامپسی شدید یا ناکفایتی جفت یا (۳) حداقل سه سقط پشت سر هم غیرقابل توجیه قبل از هفته دهم بارداری.

هنگامی که بیمار یکی از معیارهای بالینی فوق (ترومبوز یا مامایی) را داشته باشد، بایستی برای تشخیص APS، آزمایش آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید انجام شود. این بیماران باید از نظر وجود این عوامل تحت بررسی قرار گیرند: (۱) آنتی‌کواگولان لوپوس، (۲) آنتی‌بادی ایمونوگلوبولین M و G آنتی‌کاردیولیپین (IgG و IgM)، و (۳) آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ضد β_2 گلیکوپروتئین I. در صورتی که هر یک از این نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی مثبت باشند، بایستی ۱۲ هفته بعد تست تأییدی انجام داد (Connors, ۲۰۱۷).

Saccone و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه بر روی ۷۵۰ بارداری که دچار APS بودند، دریافتند که آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین به تنهایی شایع‌ترین آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید است؛ اما آنتی - B2 - گلیکوپروتئین I با پایین‌ترین میزان تولد زنده و بیشترین بروز پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد جنینی، و مرده‌زایی در مقایسه با آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولیپین یا لوپوس آنتی‌کواگولان (به تنهایی) همراه است. همچنین محققان مشاهده کردند که در زنانی که هر ۳ آنتی‌بادی در آنها مثبت باشد، علیرغم درمان با آسپرین دوز پایین و هپارین LMWH پروفیلاکتیک، شانس تولد نوزاد زنده تنها ۳۰ درصد بوده است. خطر ترومبوز در زنان مبتلا به سندرم آنتی‌فسفولیپید به طور قابل توجهی طی بارداری افزایش می‌یابد. در حقیقت، ۲۵ درصد وقایع ترومبوتیک در زنان مبتلا به سندرم آنتی‌فسفولیپید طی بارداری یا در دوران حول و حوش زایمان رخ می‌دهند. با نگاهی متفاوت به این موضوع، خطر ترومبوز در زنان مبتلا به سندرم آنتی‌فسفولیپید طی بارداری یا در دوران حول و حوش زایمان ۵ تا ۱۲ درصد است (ACOG, ۲۰۱۷a). در فصل ۵۹ راجع به این سندرم با جزئیات بیشتری شرح داده خواهد شد.

■ ترومبوفیلی‌ها و عوارض بارداری

اخیراً توجه پژوهشگران به سمت ارتباط احتمالی بین ترومبوفیلی‌های ارثی و برخی عوارض بارداری به غیر از ترومبوز جلب شده است. Robertson و همکاران وی (۲۰۰۵) با بررسی

فصل ۵۲

| محدودیت رشد جنین | دکولمان جفت | پرده اکلامیسی | سقط دیورس | سقط غیر راجعه سه ماهه دوم | سقط راجعه سه ماهه اول | سقط زودرس | نوع ترومبوفیلی |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| ۴/۶۴ (۰/۱۹-۱۱۵/۶۸) | ۸/۴۳ (۰/۴۱-۱۷۱/۲) | ۱/۸۷ (۰/۴۴-۷/۸۸) | ۱/۹۸ (۰/۴۰-۹/۶۹) | ^a | ^b | ۲/۷۱ (۱/۳۲-۵/۵۸) | فاکتور ۷ لیدن (هموزیگوت) |
| ۲/۶۸ (۰/۵۹-۱۲۳/۳) | ۴/۷۰ (۱/۱۳-۱۹/۵۹) | ۲/۱۹ (۱/۴۶-۳/۴۷) | ۲/۰۶ (۱/۱۰-۳/۸۶) | ۴/۱۲ (۱/۹۱-۸/۸۱) ^۳ | ۱/۹۱ (۱/۰۱-۳/۶۱) ^۳ | ۱/۶۸ (۱/۰۹-۲/۵۸) | فاکتور ۷ لیدن (هتروزیگوت) |
| ۲/۹۲ (۰/۶۲-۱۳/۷) | ۷/۷۱ (۳/۰۱-۱۹/۷۶) | ۲/۵۴ (۱/۵۲-۴/۴۳) | ۲/۶۶ (۱/۲۸-۵/۵۳) | ۸/۶۰ (۳/۱۸-۳۳/۹۵) | ۲/۷۰ (۱/۳۷-۵/۳۴) | ۲/۴۹ (۱/۴۴-۵/۰۰) | جفت زن پروترومبین (هتروزیگوت) |
| ۱/۲۴ (۰/۸۴-۱/۸۳) | ۱/۴۷ (۰/۴۰-۵/۳۵) | ۱/۳۷ (۱/۰۷-۱/۷۶) | ۱/۳۱ (۰/۸۹-۱/۹۱) | NA | ۰/۸۶ (۰/۴۴-۱/۶۹) | ۱/۴۰ (۰/۷۷-۲/۵۵) | MTHFR C67T (هموزیگوت) |
| NA | ۱/۰۸ (۰/۰۶-۱۸/۱۲) | ۳/۸۹ (۰/۱۶-۹۷/۱۹) | ۷/۶۳ (۰/۳۰-۱۹۶/۳۶) | NA | NA | ۰/۸۸ (۰/۱۷-۴/۴۸) | کمبود آنتی ترومبین |
| NA | ۵/۹۳ (۰/۳۳-۱۵۱/۵۸) | ۵/۱۵ (۰/۲۶-۱۰۲/۲۲) | ۳/۰۵ (۰/۲۴-۳۸/۵۱) | NA | NA | ۲/۲۹ (۰/۲۰-۲۶/۴۳) | کمبود پروتئین C |
| NA | ۲/۱۱ (۰/۴۷-۹/۳۴) | ۲/۸۳ (۰/۷۶-۱۰/۵۷) | ۲۰/۰۹ (۳/۷۰-۱۰۹/۱۵) | NA | NA | ۳/۵۵ (۰/۳۵-۲۵/۷۲) | کمبود پروتئین S |
| ۶/۹۱ (۲/۷۰-۱۷/۶۸) | ۱/۴۲ (۰/۴۲-۴/۷۷) | ۲/۷۳ (۱/۶۵-۴/۵۱) | ۳/۳۰ (۱/۶۲-۶/۷۰) | NA | ۵/۰۵ (۱/۸۲-۱۴/۰۱) | ۳/۴۰ (۱/۳۳-۸/۶۸) | آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولپین |

جدول ۳-۵۲. ارتباط بین عوارض بارداری و برخی ترومبوفیلی‌های ارثی و اکتسابی (ادامه)

| نوع ترومبوفیلی | سقط زودرس | سقط راجعه سه ماهه اول | سقط غیر راجعه سه ماهه دوم | سقط دیررس | پره‌اکلامپسی | دکولمان جفت | محدودیت رشد جنین |
|-------------------------|--------------|-----------------------|---------------------------|-------------|--------------|--------------|------------------|
| آنسی کوآگولان‌های لویوس | ۲/۹۷ | NA | ۱۴/۲۸ | ۲/۳۸ | ۱/۴۵ | NA | NA |
| (مهارکننده غیر اختصاصی) | (۱/۰۳-۹/۷۶) | | (۴/۷۲-۴۳/۲۰) | (۰/۸۱-۶/۹۸) | (۰/۷۰-۴/۶۱) | | |
| هیپر همومبوستینی | ۶/۲۵ | ۴/۲۱ | NA | ۰/۹۸ | ۳/۴۹ | ۲/۴۰ | NA |
| | (۱/۳۷-۲۸/۴۲) | (۱/۲۸-۱۳/۸۷) | | (۰/۱۷-۵/۵۵) | (۱/۳۱-۱۰/۱۱) | (۰/۳۶-۱۵/۸۹) | |

NA: ناقص هموزیگوت و هتروزیگوت در یک گروه قرار داشتند؛ استخراج داده‌های مربوط به هر یک از آنها غیرممکن است.

داده‌ها به صورت odds ratio (OR [۰/۹۵CI]) نمایش داده شده‌اند. اعداد پررنگ از نظر آماری معنی‌دار هستند.

MTHFR= واریان متیل ترانزفرازولان رنوکتاز؛ NA= در دسترس نیست.

نامشخص است، اندیکاسیون غربالگری جمعی هنوز ثابت نشده است (Louis-Jacques, ۲۰۱۶). برعکس، ارتباط میان سندرم آنتی فسفولیپید و عواقب ناخوشایند بارداری شامل سقط، از دست دادن مکرر محصول حاملگی و پره‌اکلامپسی بسیار قوی‌تر است.

■ غربالگری ترومبوفیلی‌ها

با توجه به شیوع بالای ترومبوفیلی در جمعیت و میزان بروز پایین ترومبوآمبولی وریدی، غربالگری عمومی طی بارداری مقرون به صرفه نیست (Carbone, ۲۰۱۰). بنابراین به یک استراتژی انتخابی برای غربالگری نیاز است. آکادمی اطفال آمریکا و آکادمی متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷) توصیه می‌کنند غربالگری از نظر ترومبوفیلی در شرایط بالینی زیر مدنظر قرار گرفته شود: (۱) سابقه شخصی ترومبوآمبولی وریدی که با عامل خطر غیر راجعه‌ای نظیر شکستگی، جراحی و/یا بی‌حرکتی طولانی مدت مرتبط بوده است؛ و (۲) بستگان درجه یک (والدین یا خواهر و برادر) با سابقه ترومبوفیلی پرخطر یا ترومبوآمبولی وریدی پیش از ۵۰ سالگی و در غیاب سایر عوامل خطر.

کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷c) به این نتیجه رسیده است که آزمون از نظر ترومبوفیلی‌های ارثی در زنانی که دچار سقط جنین مکرر یا دکولمان مکرر می‌شوند توصیه نمی‌شود، چرا که شواهد بالینی ناکافی مبنی بر اینکه پروفیلاکسی با هپارین پیش از زایمان از عود جلوگیری می‌کند وجود دارد. همچنین، این بررسی‌ها در زنانی که سابقه محدودیت رشد جنین یا پره‌اکلامپسی دارند نیز توصیه نمی‌شود. کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا نیز، غربالگری در زنانی که قبلاً دچار عوارض بارداری شده‌اند را توصیه نمی‌کند (Bates, ۲۰۱۲). با این حال، غربالگری از نظر آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید در زنانی که دچار سقط جنین شده‌اند منطقی به نظر می‌رسد (Berks, ۲۰۱۵).

روش‌های غربالگری ترومبوفیلی‌های ارثی شایع‌تر در جدول ۴-۵۲ نشان داده شده‌اند. هر زمان امکان‌پذیر باشد می‌بایست آزمون‌های آزمایشگاهی حداقل ۶ هفته پس از واقعه ترومبوتیک، هنگامی که بیمار باردار نیست و درمان ضد انعقاد یا هورمونی دریافت نمی‌کند انجام شوند. غربالگری هیپروموسیستینمی توصیه نمی‌شود (ACOG, ۲۰۱۷c).

سیستماتیک ۲۵ مطالعه مختلف، به یافته‌های مندرج در جدول ۴-۵۲ دست یافتند. این یافته‌ها در جدیدترین توصیه‌های کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا به کار گرفته شده‌اند (Bates, ۲۰۱۲). نکته مهم این است که ناهمگونی قابل توجه و فواصل اطمینان بزرگ یافته‌ها عدم قطعیت این ارتباطات را مطرح می‌کند.

تحقیقات جدید نیز بر ناهمگونی نتایج، مهر تأیید می‌زنند. به عنوان مثال، Kahn و همکاران وی (۲۰۰۹) گزارش نمودند که خطر پره‌اکلامپسی شدید یا زودرس در افراد مبتلا به، جهش فاکتور V لیدن، جهش پروترومبین G20210A و پلی‌مرفیسم MTHFR C667T یا هیپروموسیستینمی افزایش نمی‌یابد. Said و همکاران (۲۰۱۰a) در یک بررسی آینده‌نگر، بیش از ۲۰۰۰ زن نولی‌پار را از نظر فاکتور V لیدن، جهش ژن پروترومبین، MTHFR A1298C، MTHFR C677T و پلی‌مرفیسم ترومبومدولین بررسی نمودند. در زنانی که حامل جهش ژن پروترومبین بودند خطر عواقب ناخواسته بارداری شامل پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد جنین، دکولمان یا مرده‌زایی ۳/۶ برابر بیشتر بود. اما هیچ‌یک از پلی‌مرفیسم‌های دیگر خطر عواقب ناخواسته بارداری را افزایش ندادند. Silver و همکاران در شبکه تحقیقاتی مبتنی بر همکاری راجع به مرده‌زایی (۲۰۱۶)، ارتباط ضعیفی را بین فاکتور V لیدن مادری و مرده‌زایی پیدا کردند. هیچ ارتباطی بین مرده‌زایی و سایر ترومبوفیلی‌های ارثی وجود ندارد. Korteweg و همکاران (۲۰۱۰) نیز با مطالعه آینده‌نگر بر روی ۷۵۰ بارداری همراه با مرده‌زایی به این نتیجه رسیدند که بررسی روتین از نظر ترومبوفیلی‌ها پس از مرگ جنین، توصیه نمی‌شود.

کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷c) به این نتیجه رسیده است که نمی‌توان ارتباط قطعی علت و معلولی میان ترومبوفیلی‌های ارثی و عواقب ناخوشایند بارداری پیدا کرد. علاوه بر این، در یک کارآزمایی تصادفی، Rodger و همکاران (۲۰۱۴) یافتند که در زنان مبتلا به ترومبوفیلی، LMWH پروفیلاکتیک قبل از زایمان، پیامد مرکب از دست دادن بارداری، پره‌اکلامپسی شدید یا با شروع زودرس، نوزادان کوچک برای سن بارداری، و VTE در زنان ترومبوفیلیک را کاهش نمی‌دهد.

بنابراین، از آنجا که اهمیت ریسک و فواید پروفیلاکسی برای پیش‌گیری از عوارض بارداری در زنان مبتلا به ترومبوفیلی ارثی

| جدول ۴-۵۲. آزمون‌های ترومبوفیلی‌های ارثی | | | | |
|--|---|--|--|---|
| ترومبوفیلی | روش بررسی | آیا آزمون طی بارداری قابل اطمینان است؟ | آیا آزمون طی ترومبوز حاد قابل اطمینان است؟ | آیا آزمون در صورت مصرف را روی ضد انعقاد قابل اطمینان است؟ |
| جهش فاکتور ۷ لیدن | آرایه مقاومت نسبت به پروتئین C فعال (نسل دوم) | بله | بله | خیر |
| جهش ژن پروترومبین G20210A | در صورت غیرطبیعی بودن: آنالیز DNA آنالیز DNA | بله | بله | بله |
| کمبود پروتئین C | فعالیت پروتئین C ($< 60\%$) | بله | خیر | خیر |
| کمبود پروتئین S | آرایه عملکردی ($< 55\%$) | خیر ^a | خیر | خیر |
| کمبود آنتی‌ترومبین | فعالیت آنتی‌ترومبین ($< 60\%$) | بله | خیر | خیر |

a: در صورت نیاز به انجام غربالگری طی بارداری، مقادیر آستانه سطوح آنتی‌ژن پروتئین S آزاد به ترتیب در سه ماهه‌های دوم و سوم بارداری $< 30\%$ درصد و 24% درصد می‌باشد.

ترومبوز وریدهای عمقی

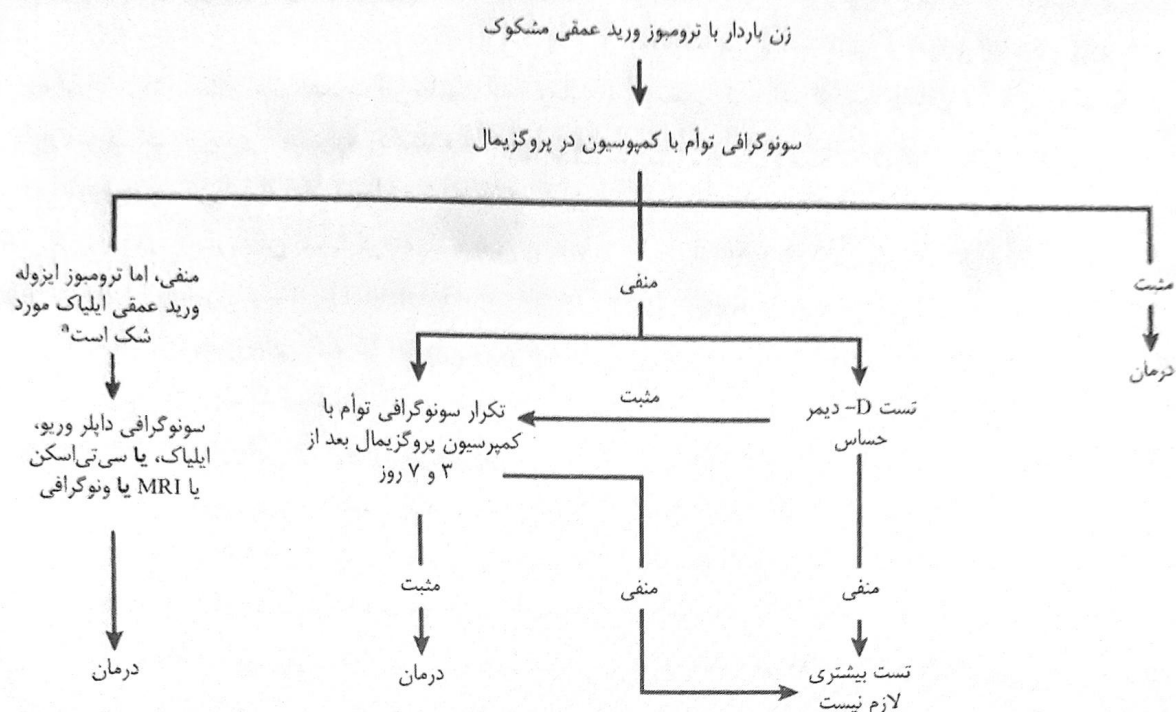
■ یافته‌های بالینی

اکثر موارد ترومبوز وریدی در دوران بارداری محدود به وریدهای عمقی اندام‌های تحتانی هستند. تقریباً ۷۰ درصد موارد در وریدهای ایلئوفمورال و بدون درگیری ساق پا رخ می‌دهند. ترومبوزهای ایزوله ورید ایلپاک و ورید ساق پا به ترتیب در ۱۷ و ۶ درصد موارد رخ می‌دهند (Chan, ۲۰۱۰). برعکس، در کل جمعیت، بیش از ۸۰ درصد موارد ترومبوزهای ورید عمقی، وریدهای ساق را درگیر می‌کنند، و ترومبوزهای ایلئوفمورال یا ایزوله ایلپاک ناشایع هستند (Huisman, ۲۰۱۵).

نشانه‌ها و علائم ترومبوزهای وریدی بسیار متغیر بوده و عمدتاً به میزان انسداد رگ و شدت پاسخ التهابی بستگی دارند. Ginsberg و همکاران وی (۱۹۹۲) با بررسی ۶۰ زن باردار مبتلا به ترومبوز دریافتند که در ۵۸ نفر (۹۷ درصد)، ترومبوز ساق چپ روی داده بود. Blanco-Molina و همکاران (۲۰۰۷) نیز گزارش

نمودند که ۷۸ درصد از ترومبوزهای اندام تحتانی، در ساق چپ بروز می‌نمایند. Greer (۲۰۰۳) این فرضیه را مطرح نموده است که این مسأله ممکن است ناشی از تحت فشار قرار گرفتن ورید ایلپاک چپ توسط شریان ایلپاک راست و شریان تخمدانی باشد؛ این دو شریان تنها در سمت چپ با ورید ایلپاک تقاطع می‌نمایند. با این حال، همان‌گونه که در فصل ۵۳ عنوان شد، غالب در سمت راست بیشتر تحت فشار قرار می‌گیرد.

به طور کلاسیک، ترومبوز اندام تحتانی به طور ناگهانی شروع شده و با درد و ادم ساق و ران همراه است. ترومبوس‌های اندام تحتانی اغلب بخش اعظم سیستم وریدهای عمقی را تا ناحیه ایلئوفمورال درگیر می‌نمایند. گاه اسپاسم رفلکسی شرائین باعث رنگ پریدگی، سردی و کاهش نبض‌های اندام تحتانی می‌شود. با این حال گاه ممکن است علی‌رغم وجود یک لخته بزرگ، تنها درجات اندکی از درد، حرارت و تورم وجود داشته باشد. نکته مهم این‌جاست که درد پشت ساق پا (خواه به صورت خودبه‌خود یا در واکنش به فشردن یا کشیدگی تاندون آشیل



تصویر ۲-۵۲ الگوریتم ارزیابی ترومبوز ورید عمقی مشکوک در دوران بارداری. MR = رزونانس مغناطیسی. ^a علائم و نشانه‌ها عبارتند از تورم کل پا، با یا بدون درد پهلوی، باسن یا کمر.

سونوگرافی توأم با کمپرسیون

آکادمی اطفال آمریکا و کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷) توصیه می‌کند در زنان باردار مشکوک به ترومبوز وریدهای عمقی، از سونوگرافی توأم با کمپرسیون وریدهای پروگزیمال به عنوان اولین آزمون تشخیصی استفاده شود. براساس کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا، این روش غیرتهاجمی در حال حاضر متداول‌ترین آزمون مورد استفاده خط اول جهت تشخیص ترومبوزهای ورید عمقی است (Guyatt, ۲۰۱۲). تشخیص براساس غیرقابل فشردن بودن و ساختار اکوی تیپیک ورید ترومبوز گذاشته می‌شود.

در بیماران غیرباردار مشکوک به ترومبوز، چنانچه طی یک هفته، بررسی‌های سریال با سونوگرافی توأم با کمپرسیون، نرمال باشد، قطع درمان ضدانعقاد خطری ندارد (Birdwell, ۱۹۹۸؛ Heijboer, ۱۹۹۳). در بیماران غیرباردار، ترومبوزهای ایزوله پشت ساق پا در یک چهارم از موارد به وریدهای پروگزیمال گسترش می‌یابند. این اتفاق، یک تا دو هفته پس از آغاز علائم

[نشانه هومانس^۱] ممکن است ناشی از کوفتگی یا کشیدگی عضله باشد. بین ۳۰ تا ۶۰ درصد زنانی که ترومبوز حاد ورید عمقی اندام تحتانی در آنها تأیید شده است، آمبولی ریوی بدون علامت دارند.

■ تشخیص

تشخیص بالینی ترومبوز ورید عمقی مشکل است، و در یک بررسی قدیمی زنان باردار، تشخیص بالینی تنها در ۱۰ درصد افراد تأیید شد (Hull, ۱۹۹۰). چالش دیگر این است که بسیاری از آزمایش‌های تشخیصی شایع که به صورت گسترده‌ای در زنان غیر باردار مورد بررسی قرار گرفته‌اند، در بارداری به درستی تأیید نشده است (Huisman, ۲۰۱۵). در تصویر ۲-۵۲، الگوریتمی را مشاهده می‌کنید که توسط کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا ارائه شده و می‌توان از آن برای ارزیابی زنان باردار استفاده نمود (Guyatt, ۲۰۱۲). در بیمارستان پارکلند، ما از همین الگوریتم با تغییراتی اندک استفاده می‌نماییم.

روی داده و معمولاً با سونوگرافی‌های سریال تشخیص داده می‌شود.

در بیماران باردار، نکته حائز اهمیت این‌جاست که نرمال بودن نتایج سونوگرافی وریدی، همواره ردکننده آمبولی ریه نیست، زیرا ترومبوز ممکن است قبلاً آمبولیزه شده باشد، یا آن که آمبولی از وریدهای عمقی لگن نشأت گرفته باشد (این وریدها با سونوگرافی قابل ارزیابی نیستند) (Goldhaber, ۲۰۰۴). در زنان باردار، خاستگاه ترومبوزهایی که با آمبولی ریه همراه هستند، اغلب از وریدهای ایلپاک است.

نتایج دو مطالعه برای ارزیابی نیاز به بررسی سریال در زنان باردار مشکوک به ترومبوز ورید عمقی که بررسی اولیه سونوگرافی فشاری منفی داشته‌اند، مفید بوده است. ترکیبی از نتایج در تصویر ۳-۵۲ نمایش داده شده است. Chan و همکاران (۲۰۱۳) مطالعه‌ای بر روی ۲۲۱ زن باردار و یا پس از زایمان که مشکوک به ترومبوز ورید عمقی بودند، انجام دادند. ۲۰۵ زنی که بررسی اولیه‌شان منفی بود، تحت آزمایشات سریال قرار گرفتند که در تمام موارد منفی بود. در این میان یک زن با آزمایش سریال طبیعی، ۷ هفته بعد دچار آمبولی ریوی شد. LeGal و همکاران (۲۰۱۲) اخیراً استفاده از اولتراسونوگرافی توأم با کمپرسیون غیر سریال پروگزیمال و دیستال را در ۲۱۰ زن باردار و زایمان کرده مشکوک به ترومبوز ورید عمقی بررسی کردند. از میان ۱۷۷ زنی که ترومبوز ورید عمقی نداشته و داروی ضد انعقاد نیز مصرف نمی‌کردند، در ۲ بیمار تشخیص ترومبوز به صورت اِکِتیو طی ۳ ماه تأیید شد. بنابراین، این داده‌های ابتدایی نشان می‌دهند که یک مطالعه اولتراسونوگرافی توأم با کمپرسیون منفی با اطمینان می‌تواند تشخیص ترومبوز ورید عمقی را در اکثر زنان باردار رد کند.

تصویربرداری با تقویت مغناطیسی (MRI)

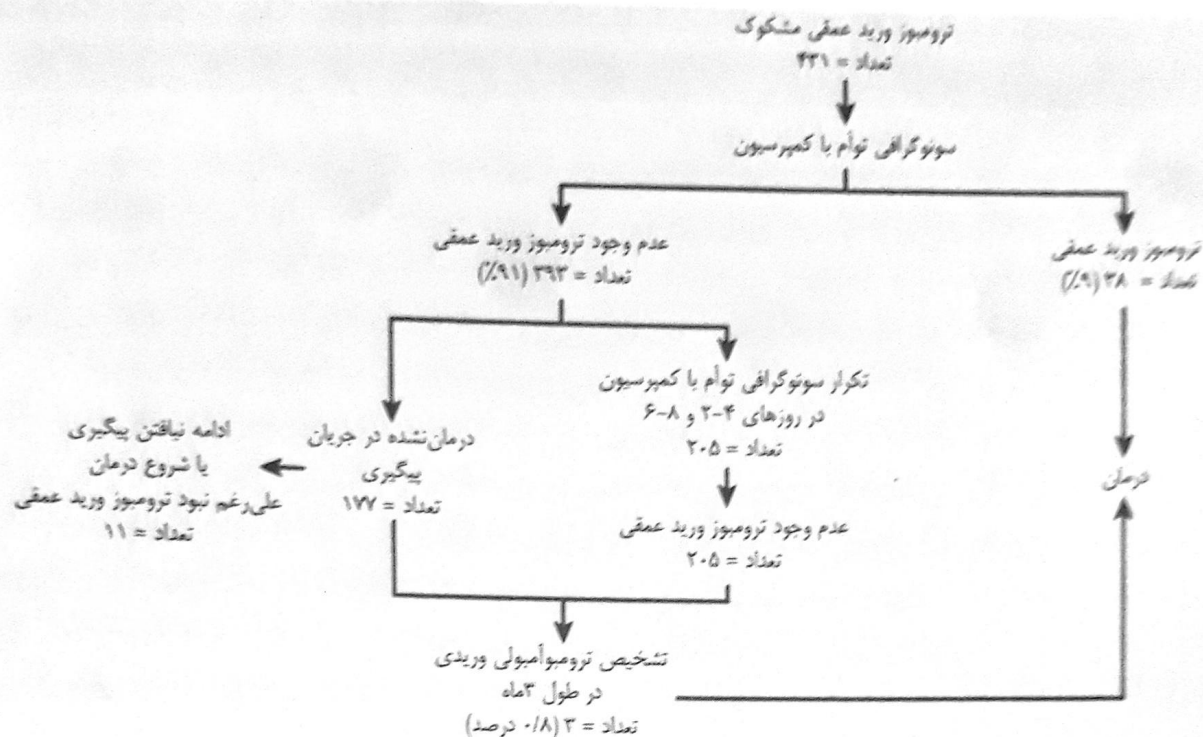
MRI امکان تشریح دقیق جزئیات آناتومیک را در بالای لیگامان اینگوینال فراهم می‌آورد. از این رو، در بسیاری از موارد، MRI جهت تشخیص ترومبوزهای وریدهای لگنی و ایلیوفمورال بسیار مفید است. همان‌گونه که در فصل ۴۶ عنوان شد، با MR و نونوگرافی می‌توان تصویری جامع را از سیستم وریدی بدست آورد. Erdman و همکاران وی (۱۹۹۰) گزارش نمودند که در زنان باردار، حساسیت و اختصاصیت MRI در تشخیص آن دسته از ترومبوزهای وریدهای عمقی که وجود آنها با نونوگرافی به اثبات

رسیده باشد، به ترتیب ۱۰۰ درصد و ۹۰ درصد است. در این مطالعه، نزدیک به نیمی از افرادی که دچار ترومبوز وریدهای عمقی نبودند، درگیر اختلالاتی غیرترومبوتیک بودند که یافته‌های بالینی آنها را توجیه می‌نمود. این اختلالات عبارت بودند از: سلولیت، میوزیت، ادم، هماتوم و فلیت سطحی.

Khalil و همکاران وی (۲۰۱۲) از MR و نونوگرافی جهت بررسی سیر طبیعی ترومبوز ورید لگنی از زایمان طبیعی استفاده کردند. از میان ۳۰ بیمار بدون علامتی که در چهار روز پس از زایمان به سر می‌بردند، ۳۰ درصد در وریدهای ایلپاک یا تخمدانی ترومبوز قطعی و ۳۷ درصد دیگر ترومبوز مشکوک داشتند. تجربه ما از صدها MR اسکن پس از زایمان از این یافته‌ها حمایت نکردند. بنابراین، علی‌رغم اینکه اهمیت بالینی یافته‌های آنها قطعی نیست، اما واضح است که درجاتی از نقایص پرشدگی در ورید لگنی، می‌تواند یافته‌ای طبیعی باشد.

تست‌های غربالگری D-دایمر

D-دایمرها محصولات اختصاصی تجزیه فبرین هستند؛ این ترکیبات زمانی تولید می‌شود که فبرین توسط فبرینولیزین تجزیه گردد (مانند آن‌چه طی ترومبوآمبولی روی می‌دهد) (فصل ۴۱). در اکثر الگوریتم‌های مربوط به تشخیص ترومبوآمبولی‌های وریدی در زنان غیرباردار، اندازه‌گیری D-دایمرها لحاظ شده است (Wells, ۲۰۰۳). با این حال، غربالگری زنان باردار با استفاده از تست‌های اندازه‌گیری D-دایمر، به چند علت مشکل‌ساز است. همان‌طور که در بخش ضمیمه نشان داده شده است، بسته به حساسیت روش اندازه‌گیری، سطح سرمی D-دایمر به موازات افزایش قابل توجه غلظت فبرینوژن پلاسما، با افزایش سن بارداری، افزایش می‌یابد (Murphy, ۲۰۱۵). سطوح آن نیز تحت تأثیر بارداری چندقلو و زایمان سزارین می‌باشند (Morikawa, ۲۰۱۱). علاوه بر این، در حاملین بیماری سلول داسی و در زنان با اصلیت نژادی آفریقایی و جنوب آسیا، سطوح بالاتری مشاهده شده است (Grossman, ۲۰۱۶). غلظت D-دایمر ممکن است در برخی عوارض بارداری (مانند دکولمان جفت، پره‌اکلامپسی و سندرم سپسیس) نیز افزایش یابد. بنا به دلایل فوق، پیرامون استفاده از تست‌های سنجش D-دایمر در دوران بارداری اتفاق نظر وجود ندارد؛ البته منفی بودن تست D-دایمر را بایستی اطمینان‌بخش در نظر گرفت (Lockwood, ۲۰۱۲؛ Marik, ۲۰۰۸).



تصویر ۳-۵۲ نتایج دو مطالعه بر روی یافته‌های سونوگرافی فشاری پایایی و غیر پایایی در زمان باردار و بعد از زایمان.

■ درمان

خطر کمتر پوکی استخوان و ترومبوسیتوپنی و نیاز به مصرف دوز کمتر در روز استفاده شود (Bates, ۲۰۱۲). دوز آن در جدول ۵-۵۲ نمایش داده شده است.

در دوران بارداری، تجویز هپارین ادامه یافته و پس از زایمان، به طور همزمان تجویز وارفارین نیز آغاز می‌گردد. در صورت عدم درمان، ۶۰ درصد از بیماران، دچار آمبولی ریه می‌شوند؛ با تجویز عوامل ضدانعقاد، این میزان به کمتر از ۵ درصد می‌رسد. در افراد غیرباردار، نرخ مرگ‌ومیر کمتر از یک درصد است (Douketis, ۱۹۹۸؛ Pollack, ۲۰۱۱).

ظرف چند روز، درد پا برطرف می‌شود. پس از رفع علائم، به تدریج بایستی تحرک و فعالیت از سر گرفته شود. بایستی بیمار از جوراب‌های الاستیک با اندازه مناسب استفاده نموده و درمان ضدانعقاد ادامه یابد. عموماً ۷ تا ۱۰ روز طول می‌کشد تا فرد به این مرحله برسد. از جوراب‌های فشاری تدریجی می‌بایست تا ۲ سال پس از تشخیص استفاده نمود تا میزان بروز سندرم پس از ترومبوز کاهش پیدا کند (Brandjes, ۱۹۹۷). این سندرم شامل پارستزی یا درد مزمن پا، ادم مقاوم، تغییرات پوستی و زخم پا.

درمان بهینه ترومبوآمبولی‌های وریدی دوران بارداری، هنوز در مطالعات بالینی بزرگ مورد بررسی و ارزیابی قرار نگرفته است و به همین خاطر، رویکردی که مبتنی بر شواهد (evidence-based) باشد، وجود ندارد. با این حال، پیرامون درمان ضدانعقاد و محدودیت فعالیت، اتفاق نظر وجود دارد. در مواردی که بتاست تست‌های ترومبوفیلی انجام گیرند، این کار بایستی قبل از درمان ضدانعقاد صورت پذیرد، زیرا هپارین باعث کاهش سطح آنتی‌ترومبین شده و وارفارین از غلظت پروتئین‌های C و S می‌کاهد. نتایج این تست‌ها، درمان را تغییر نمی‌دهد (Connors, ۲۰۱۷).

درمان ضدانعقاد با هپارین تفکیک نشده^۱ یا هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) آغاز می‌شود با وجود اینکه هر دو نوع مورد قبول هستند، اما اکثراً توصیه به مصرف یکی از هپارین‌های با وزن مولکولی پایین می‌شود (Bates, ۲۰۱۶؛ Kearon, ۲۰۱۶). به طور مثال، کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا توصیه می‌کند از هپارین با وزن مولکولی پایین به دلیل دسترسی زیستی بیشتر، نیمه عمر پلاسمای طولانی‌تر، پاسخ به دوز قابل پیش‌بینی‌تر،

| جدول ۲۴: تعریف رژیم‌های درمانی ضد انعقادی | |
|---|--|
| رژیم درمانی ضد انعقادی | تعریف |
| LMWH پروفیلاکتیک ^a | انوکساپارین، ۴۰ mg زیر جلدی یک بار در روز دالته پارین، ۵۰۰۰ واحد زیر جلدی یک بار در روز تینزاپارین، ۴۵۰۰ واحد زیر جلدی یک بار در روز |
| LMWH درمانی ^b | انوکساپارین، ۱ mg/kg هر ۱۲ ساعت دالته پارین، ۲۰۰ U/kg یک بار در روز تینزاپارین، ۱۷۵ U/kg یک بار در روز دالته پارین ۱۰۰ U/kg هر ۱۲ ساعت |
| UFH با دوز کم پروفیلاکتیک | سطح هدف anti-Xa برای رژیم ۲ بار در روز، طیف‌درمانی ۰/۶-۱ U/ml است؛ در رژیم یک بار در روز به دوزهای مختصر بالاتر نیاز است. |
| UFH پروفیلاکتیک | UFH، ۵۰۰۰ واحد زیر جلدی هر ۱۲ ساعت UFH، ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ واحد زیر جلدی هر ۱۲ ساعت |
| UFH درمانی ^b | UFH، ۷۵۰۰-۵۰۰۰ واحد زیر جلدی هر ۱۲ ساعت در سه ماهه اول بارداری |
| | UFH، ۱۰۰۰۰-۷۵۰۰ واحد زیر جلدی هر ۱۲ ساعت در سه ماهه دوم بارداری |
| | UFH، ۱۰۰۰۰ واحد زیر جلدی هر ۱۲ ساعت در سه ماهه سوم بارداری، مگر در صورتی که aPTT افزایش یافته باشد. |
| | UFH ≥ 10000 واحد زیر جلدی هر ۱۲ ساعت، دوز دارو به گونه‌ای تنظیم می‌شود که در طیف درمانی (۲/۵-۱/۵) ۶ ساعت پس از تزریق باشد. |
| درمان ضد انعقادی پس از زایمان | LMWH/UFH پروفیلاکتیک به مدت ۴ تا ۶ هفته یا آنتاگونیست‌های ویتامین K به مدت ۴ تا ۶ هفته جهت رسیدن به INR هدف ۲/۰-۳/۰ به همراه درمان ابتدایی هم‌پوشان با UFH یا LMWH به نحوی که INR به مدت ۲ روز $\geq 2/0$ باشد |
| نظارت | دقت بالینی و بررسی‌های ابزکتیو مناسب در زنان با علایم مشکوک به ترومبوز ورید عمقی یا آمبولی ریه |

اختصاراً: aPTT: زمان نسبی فعال شده ترومبوپلاستین؛ INR: کسر نرمال شده بین‌المللی؛ LMWH: هپارین با وزن مولکولی پایین؛ UFH: هپارین تفکیک نشده

^a تغییر دوز در دو طیف وزنی ضروری‌اند.

^b به آن تنظیم شده براساس وزن و دوز کامل درمان نیز اطلاق می‌شود.

■ هپارین تفکیک نشده (UFH)

UFH زیر جلدی با دوز تنظیم شده دو بار در روز به طوری که زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال شده (aPTT) به طیف درمانی ۶ ساعت پس از تزریق برسد (Bates، ۲۰۱۲). همان‌گونه که در جدول ۵-۵۲ نشان داده شده است، دوز درمانی UFH زیر جلدی معمولاً ۱۰/۰۰۰ واحد یا بیشتر هر ۱۲ ساعت است. پروتکل‌های مختلف مقبولی برای درمان داخل وریدی

این دارو می‌بایست جهت درمان ابتدایی ترومبوآمبولی و در شرایطی که زایمان، جراحی یا ترومبولیز الزامی است تجویز شود (ACOG، ۲۰۱۷b). هپارین تفکیک شده (UFH) را می‌توان به دو صورت تجویز کرد: (۱) درمان داخل وریدی ابتدایی و به دنبال آن UFH زیر جلدی با دوز تنظیم شده هر ۱۲ ساعت؛ یا (۲)*

ترومبین به اندازه LMWH ها است، اما اثر مهارى LMWH ها بر روى فاکتور Xa بیش از اثر آنها بر روى ترومبین است. به علاوه، پاسخ ضدانعقادی LMWH ها قابل پیش‌بینی‌تر بوده و این ترکیبات، کمتر با عوارض خونریزی دهنده همراه هستند؛ علت این مسأله عبارت است: بهتر بودن دسترسی زیستی^۱ LMWH ها، نیمه عمر طولانی‌تر این ترکیبات، مستقل بودن کلیانس آنها از دوز و تداخل کمتر با فعالیت پلاکت‌ها (Tapson، ۲۰۰۸). ترکیبات LMWH توسط کلیه دفع می‌شوند و در صورت وجود اختلال عملکرد کلیه می‌بایست با احتیاط مصرف شوند.

برخی مطالعات نشان داده‌اند که ترومبوآمبولی وریدی را می‌توان به طور مؤثر با LMWH درمان نمود (Quinlan، ۲۰۰۴؛ Tapson، ۲۰۰۸). Breddin و همکاران وی (۲۰۰۱) با انجام ونوگرافی‌های سریال به این نتیجه رسیدند که تأثیر LMWH در کاستن از حجم لخته، بیشتر از هپارین تفکیک نشده است و به علاوه LMWH ها باعث افزایش نرخ مرگ‌ومیر یا عوارض خونریزی دهنده عمده نمی‌شوند. کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (c و ۲۰۱۷b) رژیم‌های درمانی مختلفی از LMWH با دوز تنظیم شده را جهت درمان ترومبوآمبولی وریدی توصیه می‌کنند که در جدول ۵-۵۲ فهرست شده‌اند.

فارماکوکینتیک در دوران بارداری

انواع مختلفی از LMWH ها جهت استفاده در دوران بارداری در دسترس هستند، از جمله: انوکسپارین، تینزپارین دالته‌پارین و فارماکوکینتیک انوکسپارین (Lovenox) توسط Rodie و همکاران وی (۲۰۰۲) مورد مطالعه قرار گرفته است. این محققین، ۳۶ زن را که در دوران بارداری یا مدت کوتاهی پس از زایمان دچار ترومبوآمبولی وریدی شده و تحت درمان با انوکسپارین قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار دادند. دوز انوکسپارین (براساس وزن بیمار در اوایل بارداری) حدود ۱mg/kg و دوبار در روز بود. درمان از طریق سنجش فعالیت ضد فاکتور Xa (سه ساعت پس از تزریق) مورد پایش قرار گرفت. هدف، رسیدن به محدوده درمانی ۱/۰-۴/۰ U/mL بود. انوکسپارین در ۳۳ نفر سطحی رضایت‌بخش از درمان ضد انعقادی را فراهم آورد. در سه نفر دیگر، کاهش دوز انوکسپارین ضرورت یافت. هیچ موردی از عود ترومبوآمبولی یا وقوع عارضه خونریزی

وجود دارد. به طور کلی UFH با دوز بولوس داخل وریدی ۷۰ تا ۱۰۰ U/kg (حدوداً ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد) شروع می‌شود و به دنبال آن انفوزیون داخل وریدی مداوم با دوز ۱۰۰۰ واحد در ساعت یا ۲۰-۱۵ U/kg در ساعت آغاز و به نحوی تنظیم می‌گردد که aPTT به ۱/۵ تا ۲/۵ برابر مقدار کنترل برسد (Brown، ۲۰۱۰، Linnemann، ۲۰۱۶). درمان ضد انعقاد داخل وریدی می‌بایست حداقل ۵ تا ۷ روز ادامه پیدا کند و پس از آن درمان به هپارین زیر جلدی تبدیل می‌شود تا aPTT به حداقل ۱/۵ تا ۲/۵ برابر مقدار کنترل برسد. در زنان مبتلا به سندرم آنتی‌فسفولیپید، aPTT به دقت درمان ضد انعقاد با هپارین را ارزیابی نمی‌کند و به همین دلیل اندازه‌گیری سطح ضد فاکتور Xa ارجح است.

طول درمان ضد انعقاد کامل متغیر است و هیچ مطالعه‌ای مدت زمان مطلوب درمان را برای ترومبوآمبولی مرتبط با بارداری تعریف نکرده است. شواهد نشان می‌دهند که در بیماران غیر باردار مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی، حداقل طول مدت درمان ۳ ماه باشد (Kearon، ۲۰۱۲). در زنان باردار کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا توصیه می‌کند درمان ضد انعقاد طی دوران بارداری و پس از زایمان حداقل به مدت ۳ ماه ادامه پیدا کند (Bates، ۲۰۱۲). Lockwood (۲۰۱۲) توصیه می‌کند درمان ضد انعقادی کامل به مدت حداقل ۲۰ هفته ادامه پیدا کند و در صورتی که زن همچنان باردار باشد، از دوزهای پروفیلاکتیک نیز استفاده شود. دوز پروفیلاکتیک هپارین تفکیک نشده زیر جلدی از ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد هر ۱۲ ساعت متغیر است و به گونه‌ای تنظیم می‌شود که سطح ضد فاکتور Xa به ۰/۱ تا ۰/۲ واحد ۶ ساعت پس از تزریق برسد. در صورتی که ترومبوآمبولی وریدی در دوران پس از زایمان رخ دهد، Lockwood (۲۰۱۲) توصیه می‌کند درمان ضد انعقاد به مدت حداقل ۶ ماه ادامه پیدا کند.

■ هپارین با وزن ملکولی پایین (LMWH)

LMWH ها خانواده‌ای از مشتقات هپارین تفکیک نشده هستند که وزن ملکولی آنها به طور متوسط در محدوده ۴۰۰۰ تا ۵۰۰۰ دالتون قرار دارد (وزن ملکولی هپارین معمولی ۱۲۰۰۰ تا ۱۶۰۰۰ دالتون باشد). هیچ‌یک از LMWH ها از جفت عبور نمی‌کنند و تمام آنها اثر ضدانعقادی خود را از طریق فعال ساختن آنتی‌ترومبین اعمال می‌نمایند. تفاوت اصلی این ترکیبات، در میزان فعالیت مهارى آنها بر علیه فاکتور Xa و ترومبین است. به خصوص میزان فعالیت هپارین تفکیک نشده بر علیه فاکتور Xa و

دهنده گزارش نشد. Stephenson و همکاران (۲۰۱۶) در بررسی بر روی زنانی با $BMI \geq 35$ که تحت سزارین قرار گرفتند، دریافتند که دوز انوکسپارین بر حسب وزن (0.5 mg/kg) دوبار در روز، نسبت به دوز ثابت 40 mg در روز تأثیر بیشتری بر نگه داشتن حداکثر سطوح anti-Xa بین 0.2 تا 0.6 دارد. یافته‌های مشابهی توسط Overcash و همکاران (۲۰۱۵) گزارش شد.

در مورد تینزپارین (Innohep)، دوز 75 تا 175 U/kg/d لازم است تا سطوح حداکثر anti-Xa بین 0.1 تا 1 U/mL بماند (Smith, ۲۰۰۴). در مطالعاتی بر روی فارماکوکینتیک دالت‌پارین (Fragmin)، دوز شروع دالت‌پارین که به صورت کلاسیک 100 U/kg هر ۱۲ ساعت می‌باشد، احتمالاً برای حفظ اثر ضد انعقادی کامل کافی نیست (Barbour, ۲۰۰۴; Jacobsen, ۲۰۰۳). بنابراین، دوزهای مختصر بالاتر از آن چه در جدول ۵-۵۲ نشان داده شده است، ممکن است مورد نیاز باشد.

دوز و پایش

دوزهای استاندارد پروفیلاکتیک و درمانی توصیه شده توسط کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷b) برای LMWHهای مختلف در جدول ۵-۵۲ فهرست شده‌اند. اینکه آیا این دوزها طی بارداری نیازمند تنظیم هستند یا خیر مورد بحث است (Berresheim, ۲۰۱۴; Cutts, ۲۰۱۳). برخی اندازه‌گیری دوره‌ای سطح anti-Xa را ۴ تا ۶ ساعت پس از تزریق به همراه تنظیم دوز جهت حفظ سطح درمانی پیشنهاد می‌کنند. مطالعات بزرگی که با استفاده از شواهد بالینی، طیف درمانی مطلوب را مشخص ساخته و یا نشان دهند که تنظیم دوز ایمنی یا کارایی درمان را بالا می‌برند وجود ندارند. علاوه بر این، دقت و قابل اعتماد بودن آرایه‌ها قطعی نیست، ارتباط با خطر خونریزی و عود مشخص نیست و هزینه آرایه‌ها زیاد است. بنابراین، کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا به این نتیجه رسیده است که پایش منظم با سطح anti-Xa متقاعدکننده نیست (Bates, ۲۰۱۲; McDonnell, ۲۰۱۷).

افزایش خطر خونریزی و ناهنجاری‌های مادرزادی همراه بوده است. کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷b) در بررسی‌های وسیع خود به این نتیجه رسید که عوارض فوق، نادر بوده و نرخ بروز آنها بیش از حد مورد انتظار نیست و به علاوه، بین مصرف دارو و بروز این عوارض، هیچ رابطه‌ی علی و معلولی به اثبات نرسیده است. همچنین کمیت تحقیق نتیجه گرفت که می‌توان انوکسپارین و دالت‌پارین را در دوران بارداری بدون هیچ‌گونه خطری تجویز نمود و گزارشات متعاقب نیز ایمنی آنها را تأیید کرده‌اند (Anderson, ۲۰۱۰; Bates, ۲۰۱۲; Galambosi, ۲۰۱۲).

Nelson-Piercy و همکاران (۲۰۱۱) ایمنی پروفایل تینزپارین را طی مطالعه‌ی جامعی بر روی ۱۲۶۷ زن بارداری که در ۲۸ بیمارستان در آمریکای شمالی و اروپا تحت درمان قرار گرفته بودند بررسی کردند. هیچ مورد مرگ مادری یا عارضه‌ای در اثر بی‌حسی موضعی رخ نداد. با وجود اینکه ترومبوسیتوپنی در $1/8$ درصد بیماران رخ داد، اما هیچ موردی از ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین رخ نداد. میزان بروز آلرژی $1/3$ درصد بود. به نظر می‌رسید شکستگی‌های ناشی از استئوپروز در ۳ زن (0.2 درصد) ناشی از تینزپارین باشد. در مجموع، ۴۳ بیمار ($3/4$ درصد) به دنبال خونریزی به مداخله درمانی نیاز پیدا کردند. از میان ۱۵ مورد مرده‌زایی نتیجه‌گیری شد که ۴ مورد احتمالاً ناشی از استفاده تینزپارین بودند. اما هیچ‌یک از موارد مرگ نوزادی یا اختلالات مادرزادی به تینزپارین نسبت داده نشدند. مولفین به این نتیجه رسیدند که استفاده از تینزپارین طی بارداری برای مادر و جنین بی‌خطر است. مصرف LMWHها در دوران شیردهی نیز ایمن است (Lim, ۲۰۱۰).

با این حال می‌بایست از مصرف LMWHها در زنان باردار دچار نارسایی کلیوی اجتناب شود. علاوه بر این، مصرف این داروها طی ۲ ساعت پس از زایمان سزارین خطر هماتوم زخم را افزایش می‌دهد (van Wijk, ۲۰۰۲).

■ زایمان و وضع حمل

در زنانی که داروهای ضد انعقاد درمانی یا پروفیلاکتیک مصرف می‌کنند می‌بایست در ماه آخر بارداری یا زودتر در صورتی که زایمان قریب‌الوقوع باشد LMWH به UFH با نیمه عمر کوتاه‌تر تبدیل شود. هدف تبدیل دارو به UFH بیشتر از آن‌که به خطر خونریزی در زمان زایمان مربوط باشد، به دلیل بلوک نورآگزپال

ایمنی داروها در دوران بارداری

Sanson و همکاران (۱۹۹۹) و Lepercq و همکاران (۲۰۰۱) در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که ترکیبات LMWH ایمن و مؤثر هستند. با این حال، در سال ۲۰۰۲ کارخانه سازنده Lovenox هشدار داد که مصرف این دارو در دوران بارداری، با

دوزهای درمانی LMWH یا هپارین تفکیک نشده استفاده نمایند (ACOG, 2017c; Stewart, 2010).

درمان در دوران حول و حوش زایمان ممکن است نیازمند دوز بالاتری از داروهای ضد انعقادی باشد. Brooks و همکاران وی (2002) درمان ضد انعقادی در زنان پست پارتوم را با زنان غیرباردار هم‌سن و سال آنها مقایسه نمودند. میانه دوز کلی وارفارین مورد نیاز (45mg در برابر 24mg) و نیز زمان مورد نیاز (7 روز در مقابل 4 روز) برای دستیابی به INR هدف، به نحو قابل توجهی در کسانی که اخیراً زایمان نموده بودند، بالاتر بود.

■ داروهای جدیدتر

در میان داروهای ضد انعقاد خوراکی جدیدتر، دابی‌گاتران (Pradaxal) ترومبین را مهار می‌کند. Rivaroxaban (Xarelto) و apinaban (Eliquis) فاکتور Xa را مهار می‌کند. در حال حاضر، گزارشات بسیار کمی بر روی داروهای جدیدتر در طول بارداری انجام شده است، و بنابراین خطرات آن برای جنین انسان، اساساً ناشناخته است (Bates, 2012). دابی‌گاتران از جفت انسان عبور می‌کند (Bapat, 2014). با این حال، این که آیا این داروها در شیر انسان ترشح می‌شوند یا نه، نامشخص است. به علت پتانسیل آسیب به شیرخوار، یکی از دو تصمیم زیر مناسب است: منع شیردهی یا استفاده از ضد انعقاد جایگزین مانند وارفارین در زنان بعد از زایمان (Burnett, 2016).

■ عوارض درمان ضد انعقادی

درمان ضد انعقادی با سه عارضه مهم همراه است: خونریزی، ترومبوسیتوپنی و استئوپوروز. دو عارضه آخر، منحصر به هپارین هستند؛ با تجویز LMWH از خطر وقوع این دو عارضه کاسته می‌شود. جدی‌ترین عارضه، خونریزی است؛ چنانچه فرد اخیراً تحت جراحی قرار گرفته یا دچار جراحت شده باشد، احتمال بروز این عارضه بیشتر می‌شود. به علاوه، در صورت تجویز دوزهای بیش از حد هپارین، احتمال خونریزی‌های خطرناک افزایش می‌یابد. در برخی پروتکل‌های درمانی، جهت تعیین این که دوز هپارین برای جلوگیری از گسترش ترومبوز کافی بوده و در عین حال باعث خونریزی‌های خطرناک نیز نمی‌شود، از تست‌های آزمایشگاهی استفاده می‌شود. متأسفانه این روش با نتایجی

ناشی از هماتوم اپیدورال یا نخاعی است (فصل 25). کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا توصیه می‌کند زنانی که قرار است تحت زایمان برنامه‌ریزی شده قرار گیرند و UFH یا LMWH زیر جلدی با دوز تنظیم شده 2 بار در روز دریافت می‌کنند، 24 ساعت قبل از القای زایمان یا زایمان سزارین هپارین خود را قطع کنند. بیمارانی که LMWH را یک بار در روز دریافت می‌کنند می‌بایست تنها 50 درصد دوز معمول‌شان را در صبح روز قبل از زایمان مصرف کنند (Bates, 2012). کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (2017c) بیان می‌کند که LMWH یا UFH زیر جلدی با دوز تنظیم شده را می‌توان 24 تا 36 ساعت پیش از القای لیبر یا زایمان سزارین برنامه‌ریزی شده قطع کرد. جامعه بی‌حسی موضعی آمریکا و طب درد توصیه می‌کند بلوک نورآگزپال 10 تا 12 ساعت پس از آخرین دوز پروپیلاکتیک LMWH یا 24 ساعت پس از آخرین دوز درمانی صورت گیرد (Horlocker, 2010).

در صورتی که زنی حین مصرف UFH وارد فاز لیبر شود، به کمک aPTT می‌توان از کلیرانس دارو اطمینان حاصل کرد. بازگشت اثر هپارین به کمک هپارین سولفات ندرتاً لازم است و در صورت مصرف دوز پروپیلاکتیک هپارین اندیکاسیون ندارد. در زنانی که درمان ضد انعقاد در آنها به طور موقت قطع شده است، استفاده از وسایل کمپرسیون پنوماتیک توصیه می‌شود.

■ درمان ضد انعقادی با ترکیبات وارفارین

آنتاگونیست‌های ویتامین K عموماً در دوران بارداری کنترااندیکه هستند، زیرا این ترکیبات به سهولت از جفت عبور نموده و باعث مرگ جنین و ناهنجاری‌های ناشی از خونریزی می‌گردند (فصل 12). مشتقات وارفارینی نیز همانند LMWH و هپارین تفکیک نشده، در شیر مادر تجمع نمی‌یابند و اثر ضد انعقادی در شیرخوار به جای نمی‌گذارند و در دوران شیردهی بی‌خطر هستند.

درمان ترومبوز وریدی پس از زایمان عموماً با تجویز همزمان هپارین داخل وریدی و وارفارین خوراکی آغاز می‌گردد. دوز آغازین وارفارین عموماً 5 تا 10 میلی‌گرم در دو روز نخست است. دوزهای بعدی به گونه‌ای تنظیم می‌شوند که INR در سطح 2 تا 3 حفظ شود. به منظور اجتناب از وقوع ترومبوزهای پارادوکس و نکروز پوستی ناشی از اثرات زودرس وارفارین بر ضد پروتئین C، این افراد بایستی 5 روز و تا زمانی که INR¹ آنها در محدوده درمانی قرار گیرد (2 تا 3)، به مدت 2 روز متوالی از

1- international normalized ratio

دل‌سردکننده همراه بوده است.

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

دو نوع ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین^۱ (HIT) وجود دارد. نوع شایع‌تر، ترومبوسیتوپنی غیرایمنی (nonimmune)، خوش‌خیم و برگشت‌پذیری است که ظرف چند روز پس از آغاز درمان روی داده و حدود ۵ روز پس از قطع درمان نیز برطرف می‌شود. نوع دوم، شدیدتر بوده و ناشی از واکنشی ایمنی است که با تولید آنتی‌بادی‌های IgG بر علیه کمپلکس هپارین و فاکتور ۴ پلاکتی همراه است. تشخیص HIT براساس کاهش تعداد پلاکت بیش از ۵۰ درصد یا شروع ترومبوز ۵ تا ۱۰ روز بعد از شروع هپارین و همراه با حضور آنتی‌بادی‌های HIT فعال‌کننده پلاکت گذاشته می‌شود. کاهش شمارش پلاکت در HIT به سرعت (در طول یک دوره یک تا سه روزه) رخ می‌دهد و نسبت به بالاترین تعداد پلاکت بعد از شروع هپارین سنجیده می‌شود. معمولاً کاهش در حد ۴۰۰۰۰ تا ۸۰۰۰۰ پلاکت در میکرولیتر است (Greinacher, ۲۰۱۵).

نرخ بروز HIT در افرادی غیرباردار، حدود ۳ تا ۵ درصد است. اما در افراد باردار کمتر از ۰/۱ درصد می‌باشد (Linkins, ۲۰۱۲). Fausett و همکاران وی (۲۰۰۱) با بررسی ۲۴۴ زن بارداری که تحت درمان با هپارین قرار گرفته بودند، هیچ موردی از HIT را گزارش ننمودند، حال آن‌که در ۲۴۴ فرد غیرباردار گروه شاهد، ۱۰ مورد HIT مشاهده گردید. بر این اساس، کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا، پایش شمارش پلاکتی را هنگامی که خطر HIT کمتر از ۱ درصد است توصیه نمی‌کند. در سایرین توصیه می‌شود هر ۲ یا ۳ روز از روز ۴ الی روز ۱۴ پایش انجام شود (Linkins, ۲۰۱۲).

چنانچه تشخیص HIT مطرح شده باشد، بایستی هپارین را قطع نموده و از سایر درمان‌های درمان ضد انعقادی استفاده نمود. تزریق پلاکت نباید انجام شود (Greinacher, ۲۰۱۵). LMWH با هپارین تفکیک نشده، واکنش متقاطع داشته و از این رو جایگزین کاملاً بی‌خطر محسوب نمی‌گردد. در این موارد، کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا توصیه می‌کند که از داناپاروئید (نوعی هپارینوئید از جنس گلیکوزآمینوگلیکان سولفات) استفاده شود (Bates, ۲۰۱۲; Linkins, ۲۰۱۲). Lindhoff-Last و همکاران با بررسی حدود ۵۰ زن باردار دچار HIT یا راش پوستی،

وی (۲۰۰۵) به این نتیجه رسیدند که داناپاروئید (که تنها در کانادا در دسترس می‌باشد) جایگزین منطقی می‌باشد. این حال، در مورد خونریزی کشنده در مادر و سه مورد مرگ جنین را گزارش کردند. Magnani (۲۰۱۰) ۳۰ گزارش موردی از زنان باردار درمان شده با داناپاروئید را مورد بررسی قرار داد. با وجود اینکه این دارو مؤثر بود، اما دو بیمار در اثر خونریزی فوت شدند، سه بیمار دچار خونریزی مائور غیرکشنده و سه زن دچار وقایع ترومبوآمبولیکی شدند که به داناپاروئید پاسخ نمی‌داد. این دارو از بازار ایالات متحده جمع‌آوری شده است.

سایر داروها عبارتند از فونداپارینوکس (Arixtra) که نوعی مهارکننده پنتاساکارییدی فاکتور Xa است و آرگاتروبان (Novastan) که مهارکننده مستقیم ترومبین می‌باشد (Kelton, ۲۰۱۳; Linkins, ۲۰۱۲). استفاده موفقیت‌آمیز از این دارو گزارش شده است (Elsaigh, ۲۰۱۵; Knol, ۲۰۱۰). Tanimura و همکاران (۲۰۱۲) آرگاتروبان و سپس فونداپارینوکس را در زنان باردار مبتلا به کمبود ارثی آنتی‌ترومبین که دچار HIT شده بودند با موفقیت مورد استفاده قرار دادند.

استئوپورز ناشی از هپارین

تجویز طولانی‌مدت هپارین (عموماً ۶ ماه یا بیشتر) باعث از دست رفتن بافت استخوانی خواهد شد؛ این عارضه در افراد سیگاری شایع‌تر است. UFH می‌تواند سبب ایجاد استئوپنی شود و بروز آن در صورت مصرف LMWH نادرتر است (Deruelle, ۲۰۰۷). زنانی که تحت درمان با یکی از انواع هپارین قرار دارند بایستی تشویق شوند که روزانه ۱۵۰۰ mg مکمل کلسیم دریافت نمایند (Cunningham, ۲۰۰۵; Lockwood, ۲۰۱۲). Rodger و همکاران وی (۲۰۰۷) دریافتند که مصرف طولانی‌مدت (به طور متوسط ۲۱۲ روز) دالته‌پارین با کاهش قابل توجه دانسیته مواد معدنی استخوان همراه نیست.

■ درمان ضد انعقادی و سقط

درمان ترومبوز وریدهای عمقی با هپارین، مانعی بر سر راه ختم بارداری از طریق کورتاژ نیست. پس از آن که محصولات بارداری بدون وارد شدن تروما به دستگاه تناسلی خارج گردیدند، می‌توان تجویز دوز کامل هپارین را ظرف چند ساعت مجدداً آغاز نمود.

آمبولی ریه

با آن که آمبولی ریه مسئول حدود ۱۰ درصد از موارد مرگومیر مادران است، اما در دوران بارداری و نفاس نسبتاً ناشایع است. به طور متوسط، نرخ بروز آمبولی ریه حدود ۱ مورد به ازای هر ۷۰۰۰ بارداری است. میزان شیوع آمبولی ریه در پیش و پس از زایمان تقریباً برابر است، اما نرخ مرگومیر در آمبولی‌هایی که پس از زایمان روی می‌دهند، بالاتر است. طبق گزارش Marik و Plante (۲۰۰۸)، ۷۰ درصد از زنانی که دچار آمبولی ریه می‌شوند، دارای شواهد بالینی ترومبوز وریدهای عمقی هستند. و به خاطر داشته باشید که حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد زنانی که مبتلا به ترومبوز وریدهای عمقی هستند، دچار آمبولی خاموش (silent) ریه می‌گردند.

■ تظاهرات بالینی

Goldhaber و همکاران وی (۱۹۹۹)، نتایج بدست آمده از مطالعه بین‌المللی "ثبت موارد آمبولی ریه" را گزارش نمودند. طی یک دوره دو ساله، حدود ۲۵۰۰ فرد غیرباردار مبتلا به آمبولی ریه، وارد مطالعه شدند. علایم شایع عبارت بودند از: تنگی نفس (۸۲ درصد)، درد قفسه سینه (۴۹ درصد)، سرفه (۲۰ درصد)، سنکوپ (۱۴ درصد) و هموپتیزی (۷ درصد). Pollack و همکاران (۲۰۱۱) نتایج مشابهی را گزارش کردند. سایر یافته‌های بالینی غالب عبارت بودند از تاکی‌پنه، تشویش^۱ و تاکی‌کاردی. در برخی از موارد تشدید صداهای بسته شدن ریه، رال و/یا فریکشن راب^۲ رخ داد.

در الکتروکاردیوگرافی ممکن است انحراف محور قلب به سمت راست و معکوس شدن موج T در لیدهای قدامی قفسه سینه مشاهده شود. در حداقل نیمی از بیماران گرافی قفسه سینه طبیعی است. اما در ۱۴ درصد از بیماران غیرباردار، آتلکتازی، ارتشاح یا افیوژن وجود داشت (Pollack، ۲۰۱۱). در رادیوگرافی قفسه سینه ممکن است در مناطقی از ریه که توسط شریان مسدود شده خون‌رسانی می‌شوند، نشانه‌های عروقی محو گردند. با آن که اکثر بیماران، دچار هیپوکسمی هستند، اما حتماً بایستی به این نکته توجه داشت که نرمال بودن نتیجه آنالیز گازهای خون شریانی، ردکننده آمبولی ریه نیست. PO_2 حدود یک سوم از

■ درمان ضد انعقادی و وضع حمل

اثر هپارین بر میزان خونریزی در زمان زایمان به متغیرهای ذیل وابسته است: (۱) دوز، روش (route) و زمان تجویز؛ (۲) تعداد و شدت برش‌ها و جراحات؛ (۳) شدت انقباضات میومتر پس از زایمان؛ (۴) وجود یا عدم وجود سایر اختلالات انعقادی. در مواردی که اپیزوتومی خط وسط از عمق کمی برخوردار بوده، پارگی وجود نداشته و رحم به سرعت منقبض شود، خونریزی به دنبال زایمان واژینال، چندان افزایش نخواهد یافت. متأسفانه این شرایط ایده‌آل، همواره فراهم نیست. Leberherz و Mueller (۱۹۶۹)، ۱۰ زن را که پیش از زایمان دچار ترومبوفلیت شده و تحت درمان با هپارین قرار گرفته بودند، مورد مطالعه قرار دادند. از این میان، سه نفر که در طول وضع حمل و زایمان نیز هپارین آنها ادامه یافته بود، دچار خونریزی‌های قابل توجه و هماتوم‌های بزرگ شدند. به همین خاطر، هپارین عموماً در طول وضع حمل و زایمان قطع می‌گردد. آکادمی اطفال آمریکا و کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷) توصیه می‌کنند UFH یا LMWH زودتر از ۴ تا ۶ ساعت پس از زایمان واژینال یا ۶ تا ۱۲ ساعت پس از زایمان سزارین مجدداً آغاز شوند. با این حال به تجربه ما در صورتی که برش‌های قابل توجهی داده شده باشد یا پس از جراحی‌های مازور بهتر است حداقل ۲۴ ساعت صبر شود.

با تزریق داخل وریدی آهسته پروتامین سولفات می‌توان آثار هپارین را به گونه‌ای سریع و مؤثر خنثی نمود. پروتامین سولفات نباید بیش از مقدار مورد نیاز برای خنثی‌سازی اثر هپارین تجویز شود، زیرا این ماده خود دارای آثار ضدانعقاد می‌باشد.

ترومبوفلیت وریدهای سطحی

ترومبوزهایی که تنها محدود به وریدهای سطحی سیستم صافن باشند، با آنالژی، حمایت الاستیک (elastic support)، گرما و استراحت درمان می‌گردند. چنانچه ترومبوفلیت، ظرف مدتی کوتاه بهبود نیافته یا شک به درگیری وریدهای عمقی وجود داشته باشد، انجام بررسی‌های تشخیصی مناسب ضروری است. در صورت تأیید درگیری وریدهای عمقی، هپارین تجویز می‌شود (Roach، ۲۰۱۳). ترومبوفلیت سطحی اغلب به همراه واریس یا به عنوان یکی از عوارض جایگذاری کاتترهای داخل وریدی مشاهده می‌گردد.

بیماران جوان، بیش از ۸۰ mmHg است. اختلاف فشار اکسیژن شریانی - آلوئولی، شاخصی مفیدتر است؛ اختلاف فشار اکسیژن شریانی - آلوئولی در بیش از ۸۶ درصد از بیماران مبتلا به آمبولی حاد ریه، بیش از ۲۰ mmHg است (Lockwood, ۲۰۱۲). حتی در آمبولی‌های حجیم نیز ممکن است علایم، نشانه و داده‌های آزمایشگاهی، جهت حمایت از تشخیص آمبولی، به گونه‌ای فریبنده غیراختصاصی باشند.

■ آمبولی حجیم ریه

آمبولی‌های حجیم (massive) به آمبولی‌هایی اطلاق می‌شوند که باعث ناپایدار شدن وضعیت همودینامیک فرد شوند (Tapson, ۲۰۰۸). انسداد مکانیکی حاد عروق ریه باعث افزایش مقاومت عروقی و هیپرتانسیون ریه می‌گردد. متعاقباً اتساع حاد بطن راست حادث خواهد شد. در افراد نرمال، تا زمانی که ۶۰ تا ۷۵ درصد از درخت عروقی ریه مسدود نشده باشد، هیپرتانسیون قابل توجه ریه روی نخواهد داد (Guyton, ۱۹۵۴). همچنین، کلاپس گردش خون مستلزم انسدادی در حد ۷۵ تا ۸۰ درصد است. این امر به صورت شماتیک در تصویر ۴-۵۲ نشان داده شده است. آمبولی‌هایی که به طور حاد علامت‌دار می‌شوند، اغلب بزرگ بوده و احتمالاً از نوع آمبولی‌های زینی شکل (saddle) هستند. شک به این آمبولی‌ها زمانی برانگیخته می‌شود که در اکوکاردیوگرافی مشخص شود فشار شریان ریوی به نحو قابل توجهی افزایش یافته است.

در صورت وجود شواهدی از اختلال عملکرد بطن راست، نرخ مرگ‌ومیر به ۲۵ درصد می‌رسد؛ چنانچه شواهدی در این زمینه موجود نباشد، نرخ مرگ‌ومیر حدود یک درصد است (Kinane, ۲۰۰۸). در این موارد، انفوزیون کریستالوئیدها بایستی به دقت صورت گرفته و با استفاده از تنگ‌کننده‌های عروقی، فشارخون در حد مناسبی حفظ گردد. با تجویز اکسیژن، لوله‌گذاری تراکئال و تهویه مکانیکی بایستی شرایط را برای ترومبولیز، فیلترگذاری و آمبولکتومی مهیا نمود (Tapson, ۲۰۰۸).

■ تشخیص

در بیشتر موارد، تشخیص آمبولی ریه نیز همانند ترومبوز وریدهای عمقی، ابتدائاً مستلزم درجات بالایی از شک بالینی و سپس انجام تست‌های ایترکتیو (عینی) است. در هنگام بررسی

آمبولی ریوی در طول بارداری، مواجهه مادر و جنین با پرتوی یویزان، یک موضوع نگران‌کننده است. با این حال، خطرات نادیده گرفتن یک تشخیص‌کشنده، عمدتاً بر این نگرانی ارجحیت دارد. علاوه بر این، تشخیص اشتباه آمبولی ریوی برای یک زن باردار، با مشکلاتی همراه است و مادر و جنین را در معرض خطرات درمان ضد انعقادی قرار می‌دهد، در حالی که ضرورتی ندارد. این موضوع بر برنامه‌های وضع حمل، پیش‌گیری از بارداری در آینده، و پیش‌گیری از ترومبوز در طول بارداری‌های بعدی اثر می‌گذارد. بنابراین، محققین باید بر روی اطمینان تشخیصی هدف‌گذاری کنند (Konstantinides, ۲۰۱۴).

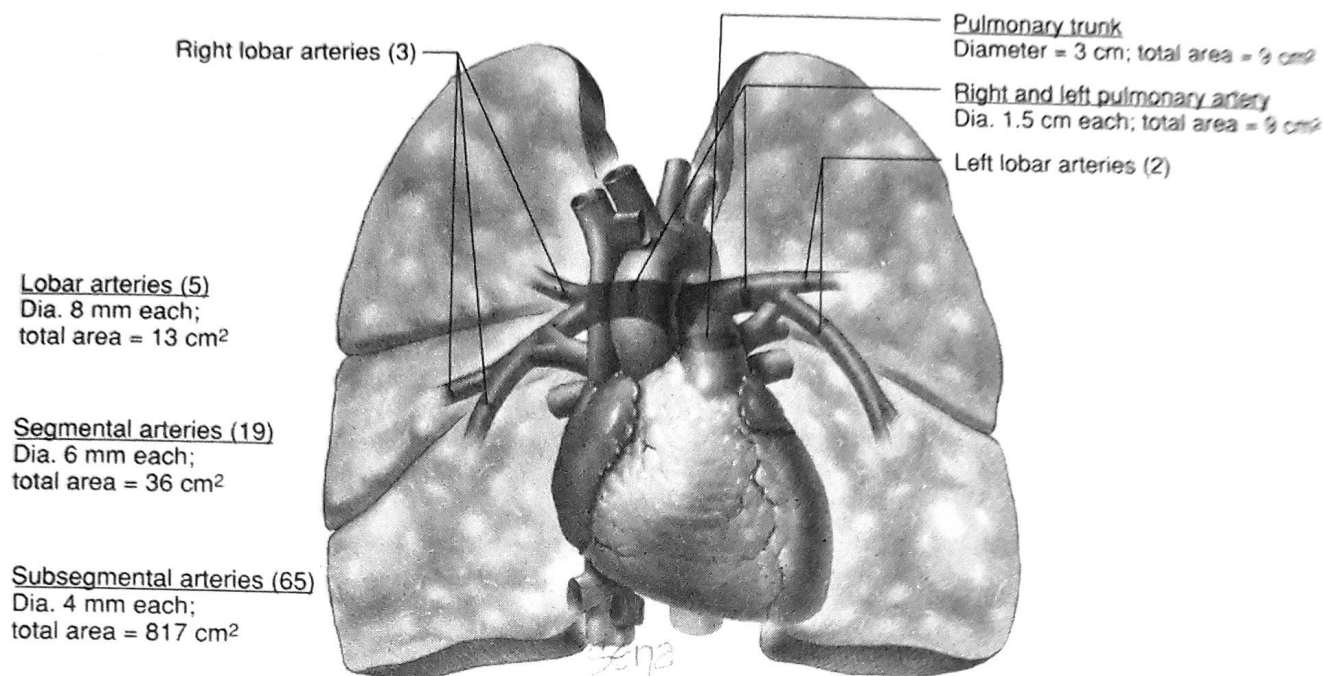
همان‌گونه که در تصویر ۵-۵۲ مشاهده می‌کنید، در سال ۲۰۱۱ جامعه توراسیک آمریکا و جامعه رادیولوژی توراسیک الگوریتمی را برای تشخیص آمبولی ریه طی بارداری جمع‌آوری کرده‌اند (Leung, ۲۰۱۱). این الگوریتم علاوه بر اولتراسونوگرافی توام با کمپرسیون که پیش‌تر مورد بحث قرار گرفت، شامل CT آنژیوگرافی ریه (CTPA) و نسیتی‌گرافی تهویه - خون‌رسانی نیز می‌باشد.

CT آنژیوگرافی ریه

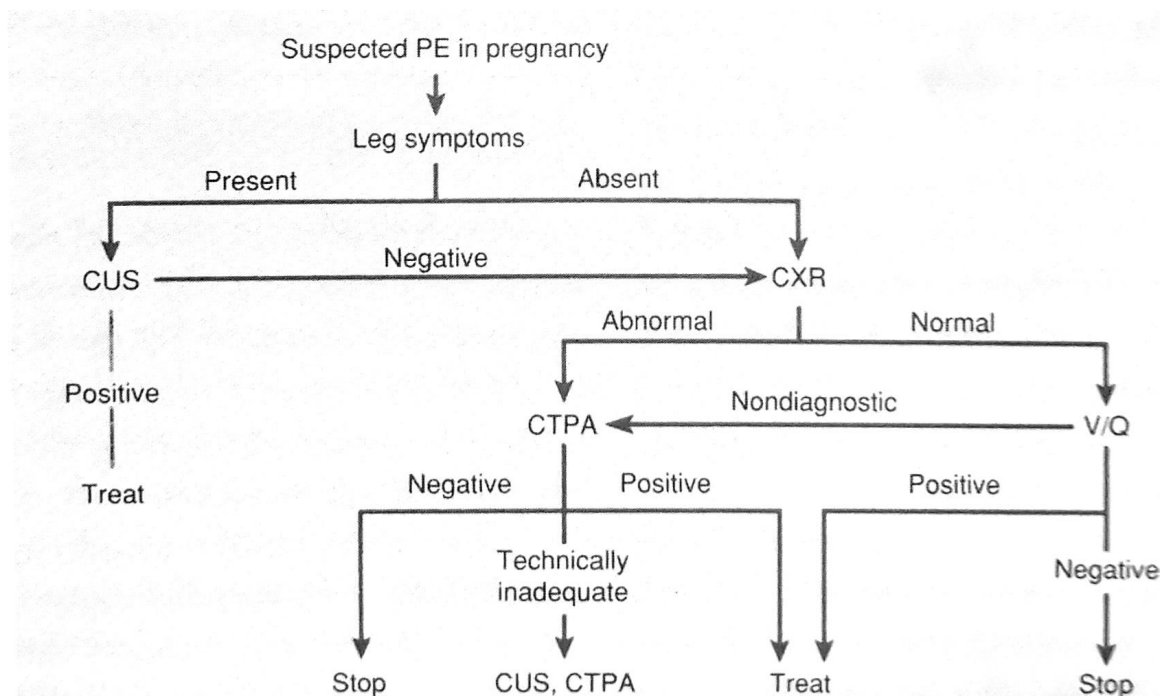
در حال حاضر CT آنژیوگرافی Multidetector رایج‌ترین روش مورد استفاده جهت تشخیص آمبولی ریه در بیماران غیرباردار است (Bourjeily, ۲۰۱۲؛ Pollack, ۲۰۱۱). این تکنیک به طور مفصل در فصل ۴۶ تشریح شده است. نمونه‌ای از تصویر بدست آمده از این روش، در تصویر ۶-۵۲ نشان داده شده است. مواجهه پرتوتابی جنینی به صورت میانگین ۰/۴۵ تا ۰/۶ میلی‌گرمی تخمین زده می‌شود. دوز تخمینی برای پستان مادر ۱۰ تا ۷۰ میلی‌گرمی می‌باشد (Waksmanski, ۲۰۱۴).

Bourjeily و همکاران (۲۰۱۲) مطالعه پیگیری مشابهی بر روی ۳۱۸ زن باردار با CTPA منفی که مشکوک به آمبولی ریه بودند انجام دادند. تمامی بیماران ۳ ماه پس از مراجعه اولیه یا ۶ هفته پس از زایمان توسط پزشک دیده شدند. در هیچ یک از این زنان تشخیص ترومبوآمبولی وریدی گذاشته نشد.

هر چند CTPA از مزایای زیادی برخوردار است، اما به علت بهتر بودن کیفیت تصاویر، امکان تشخیص آمبولی‌های کوچک دیستال که از اهمیت بالینی نامشخصی برخوردارند و پیش از این قابل مشاهده نبودند، فراهم شده است. Anderson (۲۰۰۷) و Hall (۲۰۰۹) نیز نتایجی مشابه را گزارش نموده‌اند. برخی



تصویر ۴-۵۲ نمای شماتیک از گردش خون شریانی ریه. مجموع سطح مقطع تنه ریوی و شریان‌های ریه ۹ cm² است. یک آمبولی رینی شکل بزرگ می‌تواند با مسدود کردن ۵۰ تا ۹۰ درصد از درخت ریوی، باعث ناپایداری وضعیت همودینامیک فرد شود. همچنان که شریان‌ها به شاخه‌های دیستال تقسیم می‌شوند، سطح مقطع کل به سرعت افزایش می‌یابد؛ مجموع سطح مقطع پنج شریان لوبی ۱۳ cm²، مجموع سطح مقطع ۱۹ شریان سگمنتال ۳۶ cm² و مجموع سطح مقطع ۶۵ شاخه شریانی ساب سگمنتال بیش از ۸۰۰ cm² است. به این ترتیب، احتمال ناپایداری وضعیت همودینامیک در آمبولی‌هایی که محل آنها پس از شریان‌های لوبی است، کمتر است.



تصویر ۵-۵۲ الگوریتم تشخیصی جامعه توراسیک آمریکا و جامعه رادیولوژی توراسیک جهت موارد مشکوک به آمبولی ریه طی بارداری. CUS: اولتراسونوگرافی توأم با کمپرسیون؛ CXR: X-ray قفسه سینه؛ PE: آمبولی ریه؛ V/Q: سینتی‌گرافی تهویه - خون‌رسانی.

که دو روش مذکور کارایی قابل قیاسی دارند و هیچ اختلاف قابل توجهی از نظر نسبت نتایج مثبت، منفی یا غیر تشخیصی میان دو روش وجود ندارد. نسبت نتایج غیر تشخیصی در هر دو روش حدوداً ۲۰ درصد بود. در حدوداً یک‌چهارم جمعیت غیرباردار، نتیجه مطالعات غیر تشخیصی است، محققین این تفاوت را به جوان‌تر بودن بیماران باردار نسبت داده‌اند. به صورت مشابهی، محققین یک مرور جامع به این نتیجه رسیدند که CTPA و سینتی‌گرافی ریوی برای رد آمبولی ریوی در طول بارداری مناسب به نظر می‌رسد (van Mens, ۲۰۱۷).

آنژیوگرافی داخل عروقی ریه

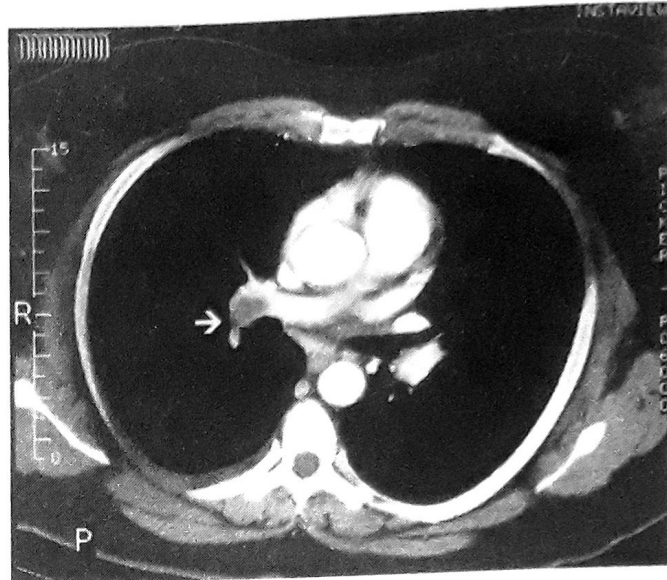
آنژیوگرافی ریه مستلزم جایگذاری کاتتر در سمت راست قلب است و تست مرجع برای تشخیص آمبولی ریه در نظر گرفته می‌شود. با این حال، با روی کار آمدن CT اسکن‌های Multidetector نسل جدید، نقش آنژیوگرافی تهاجمی ریه زیر سؤال رفته است، به خصوص به علت مواجهه پرتوی بیشتر برای جنین (Konstantinides, ۲۰۱۴؛ Kuriakose, ۲۰۱۰). این روش، تهاجمی و زمان‌بر بوده و انجام آن برای بیمار ناخوشایند است؛ به علاوه، آنژیوگرافی ریه ممکن است با نارسایی کلیه و آلرژی به ماده رنگی (dye) همراه باشد. نرخ مرگ‌ومیر ناشی از این روش، حدود ۱ به ۲۰۰ است (Stein, ۱۹۹۲). چنانچه نتیجه تست‌های غیرتهاجمی ضدونقیض بوده و نیاز به تأیید تشخیص باشد، بایستی آنژیوگرافی را مد نظر قرار داد.

■ درمان

درمان فوری آمبولی ریه، شامل درمان ضد انعقادی کامل است (همانند درمان ضد انعقادی در ترومبوز وریدهای عمقی که پیش از این بحث شد). انجام برخی اقدامات تکمیلی نیز ممکن است اندیکاسیون یابد.

فیلترهای ورید اجوف

افرادی که اخیراً دچار آمبولی ریه شده و قرار است تحت زایمان سزارین قرار گیرند، بسیار مسأله‌ساز هستند. در این افراد، قطع درمان ضد انعقادی ممکن است به یک آمبولی دیگر منجر شود؛ از طرفی انجام جراحی در شرایطی که فرد تحت درمان ضد انعقادی کامل قرار دارد اغلب منجر به خونریزی‌های تهدیدکننده حیات یا هماتوم‌های مشکل ساز می‌گردد. در این موارد، بایستی



تصویر ۵۲-۶ تصویر محوری (axial) از قفسه سینه در CT اسکن ماریجی multidetector چهار کاناله. این تصویر، پس از تزریق ماده حاجب داخل وریدی گرفته شده است. در سمت راست (پیکان) یک لخته بزرگ در داخل شریان ریوی دیده می‌شود؛ این تصویر با تشخیص آمبولی ریه سازگار است.

محققان نیز دریافته‌اند گردش خون هیپردینامیک و افزایش حجم پلاسما در دوران بارداری سبب می‌شود میزان نتایج غیرتشخیصی در زنان باردار نسبت به افراد غیرحامله بیشتر باشد (Ridge, ۲۰۱۱؛ Scarsbrook, ۲۰۰۶).

سینتی‌گرافی تهویه - خون‌رسانی (اسکن ریه)

در این روش از دوز اندکی از یک رهیافت رادیولوژیک نظیر آلومین تکنسیوم 99m داخل وریدی استفاده می‌شود. میزان مواجهه جنین با اشعه قابل اغماض است (۰/۱ تا ۰/۴ mGy). این اسکن تشخیص قطعی را مسجل نمی‌کند، چرا که بسیاری از اختلالات دیگر نظیر پنومونی یا برونکواسپاسم موضعی می‌توانند سبب ایجاد نقص خون‌رسانی شوند. Chan و همکاران (۲۰۰۲) به این نتیجه رسیدند که یک‌چهارم اسکن‌های V/Q در زنان باردار غیرتشخیصی هستند. در این موارد، CTPA ارجح است (Tromeur, ۲۰۱۷).

Revel و همکاران (۲۰۱۱) در یک مطالعه گذشته‌نگر، کارایی سینتی‌گرافی ریه و CTPA را در ۱۳۷ زن باردار مشکوک به آمبولی ریه مورد مقایسه قرار دادند. آنها به این نتیجه رسیدند

نگردید.

Leonhardt و همکاران وی (۲۰۰۶) در بررسی‌های خود، ۲۸ گزارش را در مورد استفاده از tPA در دوران بارداری یافت نمودند. ۱۰ مورد از گزارش‌ها مربوط به درمان ترومبوآمبولی بودند. در این گزارش‌ها ذکر شده بود که میزان عوارض در زنان باردار، مشابه افراد غیرباردار است و در صورت وجود اندیکاسیون، این درمان را نباید در دوران بارداری، از نظر دور داشت. با این حال، Akazawa و Nishida (۲۰۱۷)، ۱۳ مورد درمان سیستمیک ترومبولیتیک تجویز شده در طول ۴۸ ساعت بعد از وضع حمل را مرور کردند. در ۵ مورد از هشت وضع حمل سزارین (سه مورد هیستریکتومی و دو مورد برداشتن هماتوم) تزریق خون مورد نیاز واقع شد.

آمبولکتومی

در صورت استفاده از ترومبولیز و فیلتر، آمبولکتومی به ندرت اندیکاسیون می‌یابد. تجاربی که در زمینه آمبولکتومی اورژانسی در دوران بارداری وجود دارد، محدود به گزارش‌های موردی (Colombier، ۲۰۱۵؛ Saeed، ۲۰۱۴) است. Ahearn و همکاران وی (۲۰۰۲) در بررسی‌های خود به این نتیجه رسیدند که گرچه ریسک عمل برای مادر چندان زیاد نیست، اما نرخ مرده‌زایی به حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد می‌رسد.

پیش‌گیری از ترومبوز

اکثر توصیه‌ها مربوط به ترومبوز پروفیلاکسی طی بارداری بر مبنای اتفاق نظرهای جمعی استوار است. Okoroh و همکاران (۲۰۱۲) طی مروری سیستماتیک، به این نتیجه رسیدند که توافقی درباره اینکه کدام گروه از زنان می‌بایست جنین یا پس از بارداری ترومبوپروفیلاکسی دریافت کنند و یا تست‌های ترومبوفیلی در آنها انجام شود وجود ندارد. Bates و همکاران (۲۰۱۶)، مروری بر رهنمودهای VTE مرتبط با بارداری انجام دادند. ایشان به صورت خلاصه بیان کردند که توصیه‌های مبتنی بر شواهد عمدتاً پایه بر مطالعات مشاهده‌ای است و از اطلاعات مربوط به بیماران غیر باردار استنتاج شده است. به صورت مشابهی، محققان در یک مرور Cochrane به این نتیجه رسیدند

بیش از حراحی، اقدام به جایگذاری فیلتر در وریدهای اجوف نمود (Marik، ۲۰۰۸). علاوه بر این، گاه در مواردی نادر که تجویز هپارین نمی‌تواند از آمبولی‌های مکرر ریه (با منشأ لگن و ساق پا) جلوگیری نماید و نیز در مواقعی که علی‌رغم تجویز هپارین، فرد دچار آمبولی‌هایی با منشأ لگن و ساق پا می‌گردد، استفاده از فیلترهای ورید اجوف ممکن است اندیکاسیون پیدا کند. در کسانی که دچار آمبولی‌های حجیم و گسترده بوده اما کاندید ترومبولیز نیستند نیز می‌توان از فیلترهای ورید اجوف استفاده نمود (Deshpande، ۲۰۰۲).

فیلترهای ورید اجوف را می‌توان از طریق ورید ژوگولار یا ورید فمورال و طی لیبر در محل خود تعبیه نمود. (Jamjute، ۲۰۰۶). تعبیه روتین فیلتر هیچ‌گونه مزیتی بر تجویز هپارین به تنهایی ندارد (Decousus، ۱۹۹۸). فیلترهای باز یافتنی را می‌توان برای محافظت کوتاه‌مدت استفاده کرده و یک تا دو هفته بعد آن را برداشت (Liu، ۲۰۱۲). Harris و همکاران (۲۰۱۶) دریافتند که میزان عوارض در زنان باردار با فیلتر ورید اجوف با زنان غیر باردار قابل مقایسه است.

ترومبولیز

داروهای ترومبولیتیک در مقایسه با هپارین، لخته‌های ریوی را سریع‌تر لیز نموده و هیپرتانسیون ریوی را در مدت زمان کوتاه‌تری بهبود می‌بخشند (Tapson، ۲۰۰۸). Konstantinides و همکاران وی (۲۰۰۲)، ۲۵۶ بیمار غیرحامله‌ای را که به علت آمبولی‌های sub-massive حاد ریه تحت درمان با هپارین بودند، مورد بررسی قرار دادند. این افراد، همزمان به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند؛ گروهی دارونما دریافت نموده و گروه دیگر آلت‌پلاز^۱ (نوعی tPA^۲ نو ترکیب) دریافت کردند. در گروهی که دارونما دریافت کرده بودند، خطر مرگ‌ومیر یا ارتقای درمان^۳، سه برابر بیشتر بود. Agnelli و همکاران وی (۲۰۰۲). مت‌آنالیز ۹ کارآزمایی مختلف (که مجموعاً ۴۶۱ زن باردار را شامل می‌شدند)، به این نتیجه رسیدند که خطر عود یا مرگ‌ومیر در کسانی که تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک قرار دارند، به نحو قابل توجهی کمتر از افرادی است که تنها از هپارین استفاده می‌نمایند (۱۰ درصد در مقابل ۱۷ درصد)، در گروهی که تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک قرار داشتند، ۵ مورد (۲ درصد) خونریزی کشنده گزارش شد، حال آن که در گروهی که تنها هپارین مصرف می‌کردند، هیچ موردی از خونریزی کشنده گزارش

1- alteplase

2- tissue plasminogen activator

3- treatment escalation

که شواهد برای توصیه‌های مطمئن در زمینه پیش‌گیری از ترومبوز در طول بارداری کافی نیست (Bain, ۲۰۱۴).

این سردرگمی، زمینه را برای سودجویی‌هایی حقوقی فراهم آورده است. Goldman - Cleary و همکاران (۲۰۰۷) با تحقیق از ۱۵۱ عضو کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا نتیجه گرفتند که انجام مداخلات درمانی بدون وجود اندیکاسیون‌های محکم و استوار، امری شایع است. در جدول ۶-۵۲ فهرستی از توصیه‌های رایج در مورد ترومبوپروفیل‌کسی آمده است؛ این فهرست، حاصل اجماع افراد صاحب نظر است. در برخی موارد، دیدگاه‌های متناقضی ذکر شده‌اند که نشانگر سردرگمی موجود در این زمینه است.

■ ترومبوآمبولی وریدی قبلی

به‌طور کلی در زنانی که فاقد عوامل خطر ساز راجعه (از جمله ترومبوپروفیل‌های شناخته شده) هستند، از رویکردی نظارتی در پیش از زایمان (antepartum) یا پروفیلاکسی با هپارین استفاده می‌شود. Tengborn و همکاران وی (۱۹۸۹) در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که این پروفیلاکسی مؤثر نیست. محققان نامبرده با بررسی پیامدهای ۸۷ زن حامله سوئدی که دارای سابقه بیماری‌های ترومبوآمبولیک بودند و از نظر ترومبوپروفیل‌ی مورد بررسی قرار نگرفته بودند، مشاهده نمودند از ۲۰ فردی که تحت پروفیلاکسی با هپارین (عموماً ۵۰۰۰ واحد، دوبار در روز) قرار گرفته بودند، سه نفر (۱۵ درصد) دچار عود بیماری شدند؛ میزان عود در ۶۷ فردی که هپارین دریافت نکرده بودند ۱۲ درصد (۸ نفر) بود.

Brill-Edwards و همکاران (۲۰۰۰)، ۱۲۵ زن حامله‌ای را که قبلاً دچار یک اپیزود ترومبوآمبولی وریدی شده بودند، به‌طور آینده‌نگر مورد بررسی قرار دادند. در این افراد، هپارین در دوره قبل از زایمان تجویز نشد، اما پس از زایمان، درمان آنتی‌کواگولان به مدت ۴ تا ۶ هفته تجویز گردید. در مجموع شش نفر دچار عود ترومبوآمبولی شدند (سه نفر پیش از زایمان و سه نفر پس از زایمان). در ۴۴ زنی که دچار ترومبوپروفیل‌های شناخته شده نبوده یا ترومبوز قبلی آنها در ارتباط با نوعی عامل خطر ساز موقت بود، موردی از عود بیماری گزارش نگردید. این یافته‌ها دال بر آن هستند که در دو گروه نامبرده ممکن است نیازی به تجویز هپارین پروفیلاکتیک نباشد. در مقابل، همانطور که در جدول ۶-۵۲ نمایش داده شده است، کسانی که ترومبوز قبلی آنها در

ارتباط با ترومبوپروفیل‌ی بوده و یا در غیاب عوامل خطر ساز موقت روی داده است، عموماً بایستی در پیش و پس از زایمان تحت پروفیلاکسی قرار گیرند (Connors, ۲۰۱۷).

De Stefano و همکاران وی (۲۰۰۶)، ۱۱۰۴ زن را که نخستین اپیزود ترومبوآمبولی وریدی آنها پیش از سن ۴۰ سالگی روی داده بود، مورد بررسی قرار دادند. محققان نامبرده سپس کسانی را که دارای آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید بودند، از مطالعه خارج کردند. آن‌گاه محققان ۱۵۵ مورد حاملگی را در ۸۸ زنی که تحت پروفیلاکسی آنتی‌ترومبوتیک قرار نگرفته بودند، بررسی نمودند. از این میان، ۱۹ نفر (۲۲ درصد)، دچار ترومبوآمبولی وریدی مرتبط با بارداری یا دوره نفاس گردیدند. از ۲۰ زنی که ترومبوز اولیه آنها در ارتباط با عوامل خطر ساز موقت (به جز بارداری و مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی) بود، هیچ‌یک دچار عود ترومبوآمبولی در دوران بارداری نشدند، اما دو نفر در دوره نفاس دچار ترومبوآمبولی گردیدند. این مشاهدات نیز نشان می‌دهند که تصمیم‌گیری پیرامون پروفیلاکسی آنتی‌ترومبوتیک در زنان بارداری که دارای سابقه ترومبوآمبولی وریدی هستند، بایستی براساس شرایط ترومبوآمبولی اولیه صورت گیرد.

تأکید بر این نکته مهم است که ممکن است علیرغم پیش‌گیری ضد ترومبوز، VTE عود کند. Galambosi و همکاران (۲۰۱۴) مطالعه‌ای بر روی ۲۷۰ زن با سابقه حداقل یک مورد VTE و در طول ۳۶۹ بارداری انجام داد. به صورت کلی، ۲۸ زن (۱۰/۴ درصد) دچار VTE مجدد شدند. دوازده مورد از این موارد عود در اوایل بارداری و قبل از شروع پیش‌گیری ضد ترومبوز و ۱۶ مورد علیرغم مصرف پروفیلاکتیک LMWH رخ دادند.

در بیمارستان پارکلند سال‌هاست که در زنان بارداری که دارای سابقه ترومبوآمبولی هستند، از UFH زیرجلدی (۵۰۰ تا ۷۵۰۰ واحد، دو تا سه بار در روز) استفاده می‌شود. با استفاده از این رژیم، عود آمبولی‌های ناشی از ترومبوز وریدهای عمقی نادر بوده است. از حدوداً ۱۰ سال پیش، ما با موفقیت از انوکسپارین ۴۰ mg روزانه زیر جلدی استفاده کرده‌ایم.

■ زایمان سزارین

در زنانی که تحت سزارین قرار گرفتند، در مقایسه با وضع حمل واژینال، احتمال ترومبوآمبولی جنینی، چند برابر افزایش می‌یابد. با در نظر گرفتن این موضوع که یک سوم زنان باردار در ایالات

| پس از زایمان | | | | بارداری | | سناریوی بالینی |
|---|--|--|-------------------|--|---|----------------|
| ACCP ^b | ACOG ^a | ACCP ^b | ACOG ^a | ACCP ^b | ACOG ^a | |
| LMWH یا وارفارین پروفیلاکتیک یا دوز متوسط INR هدف ۲/۰-۳/۰ × ۶ هفته | تجویز ضد انعقاد پس از زایمان ^c «تنها نظارت توسط برخی متخصصین توصیه می شود» | تنها نظارت | تنها نظارت | تنها نظارت | سابقه یک اییزود VTE قبلی عامل خطری وجود ندارد | |
| LMWH یا وارفارین با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط INR هدف ۲/۰-۳/۰ × ۶ هفته | تجویز ضد انعقادها پس از زایمان ^c | LMWH پروفیلاکتیک یا با دوز متوسط | LMWH | LMWH یا UFH | مرتبط با بارداری یا استروژن یا بدون ارتباط شناخته شده (ایدیوپاتیک) و عدم دریافت درمان طولانی مدت تحت درمان طولانی مدت با وارفارین | |
| ادامه درمان ضد انعقاد طولانی مدت | NSS | LMWH با دوز تنظیم شده یا ۷۵ درصد دوز LMWH درمانی | NSS | NSS | مرتبط با ترومبوفیلی پرخطر ^d و عدم دریافت درمان ضد انعقاد طولانی مدت یا بستگان درجه یک مبتلا سابقه دو یا چند اییزود VTE یا بدون ترومبوفیلی عدم دریافت درمان طولانی مدت | |
| LMWH یا وارفارین با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط INR هدف ۲/۰-۳/۰ × ۶ هفته | تجویز ضد انعقادها پس از زایمان ^c یا LMWH یا UFH با دوز متوسط | NSS | NSS | LMWH یا UFH با دوز پروفیلاکتیک، متوسط یا تنظیم شده | مرتبط با ترومبوفیلی پرخطر ^d و عدم دریافت درمان ضد انعقاد طولانی مدت یا بستگان درجه یک مبتلا سابقه دو یا چند اییزود VTE یا بدون ترومبوفیلی عدم دریافت درمان طولانی مدت | |
| ادامه درمانی ضد انعقاد طولانی مدت | ادامه درمان ضد انعقاد طولانی مدت | LMWH با دوز تنظیم شده یا ۷۵ درصد دوز LMWH درمانی | NSS | LMWH یا UFH با دوز پروفیلاکتیک یا درمانی | تحت درمان ضد انعقاد طولانی مدت | |

جدول ۶-۵. توصیه‌های مختلف پیش‌گیری از ترومبوز در دوران بارداری

جدول ۶-۵۲. توصیه‌های مختلف پیش‌گیری از ترومبوز در دوران بارداری (ادامه)

| استراتژی بالینی | | بارداری | | پس از زایمان | |
|--------------------------------|--|---|--|--|--|
| | | ACOG ^a | ACCP ^b | ACOG ^a | ACCP ^b |
| عدم وجود سابقه VTE | ترومبوفیلی پرخطر ^d | تنها نظارت یا LMWH یا UFH با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط | LMWH با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط | تجویز ضد انعقاد پس از زایمان ^e | LMWH یا وارفارین با دوز متوسط هدف INR ۲/۰-۳/۰ ۶ × هفته |
| | سابقه خانوادگی مثبت VTE و فاکتور V لیدن هموزیگوت یا جهش پروترومبین 20210A هموزیگوت | NSS | LMWH با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط | NSS | LMWH یا وارفارین با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط هدف INR ۲/۰-۳/۰ ۶ × هفته |
| | سابقه خانوادگی منفی VTE و فاکتور V لیدن یا جهش پروترومبین 20210A هموزیگوت | تنها نظارت یا LMWH یا UFH با دوز پروفیلاکتیک | تنها نظارت | تجویز ضد انعقاد پس از زایمان ^e | LMWH یا وارفارین با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط هدف INR ۲/۰-۳/۰ ۶ × هفته |
| | سابقه خانوادگی مثبت VTE و ترومبوفیلی کم‌خطر ^e | تنها نظارت | تنها نظارت | تجویز ضد انعقاد پس از زایمان ^e یا LMWH با دوز متوسط | LMWH با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط یا در زنان بدون کمبود پروتئین C یا S وارفارین هدف INR ۲/۰-۳/۰ |
| ترومبوفیلی کم‌خطر ^e | تنها نظارت | تنها نظارت | تنها نظارت در صورت نبود سابقه خانوادگی | تنها نظارت؛ تجویز ضد انعقاد پس از زایمان در صورت وجود عوامل خطر بیشتر | تنها نظارت در صورت نبود سابقه خانوادگی |
| انتی‌بادی ضد فوسفولیپید | تجویز پروفیلاکتیک ضد انعقاد با UFH یا LMWH ^f (به علاوه آسپیرین، دوز کم) | NSS | NSS | تجویز پروفیلاکتیک ضد انعقاد ^g ؛ ارجاع به متخصص ^g | NSS |

| جدول ۶-۵. توصیه‌های مختلف پیش‌گیری از ترومبوز در دوران بارداری (ادامه) | | | | |
|---|---|--|---|---|
| پس از زایمان | | بارداری | | |
| ACCP ^b | ACOG ^a | ACCP ^b | ACOG ^a | ستار بوی بالشی |
| NSS | هیچ‌کدام پروفیلاکتیک | هیچ‌کدام پروفیلاکتیک | هیچ‌کدام پروفیلاکتیک | بنوعن سابقه VTE |
| | به علاوه دوز کم آسپیرین $\times 6$ هفته در صورت وجود سابقه سقط یا مرده‌زایی مکرر ^e | به متوسط یا LMWH با دوز پروفیلاکتیک، هر دو به همراه ۷۵-۱۰۰ mg آسپیرین روزانه تجویز شوند ^h | UFH با دوز پروفیلاکتیک یا متوسط یا LMWH با دوز پروفیلاکتیک، هر دو به همراه ۷۵-۱۰۰ mg آسپیرین روزانه تجویز شوند ^h | تنها نظارت یا LMWH یا UFH یا پروفیلاکتیک یا LMWH یا UFH |
| | | | | آسپیرین در صورت سابقه سقط یا مرده‌زایی مکرر |
| <p>a. کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۷a,c</p> <p>b. کالج متخصصین قفسه سینه آمریکا (Bates)، ۲۰۱۲</p> <p>c. مقادیر درمان پس از زایمان می‌بایست \leq درمان پیش از زایمان باشند.</p> <p>d. کمبود آنتی‌ترومبین؛ هتروزیکوت یا هموزیکوت دابل برای پروترومبین 20210A یا فاکتور V لیدن</p> <p>e. فاکتور V لیدن یا پروترومبین 20210A هتروزیکوت؛ کمبود پروتئین S یا C</p> <p>f. بستگان درجه اول با VTE در سن کمتر از ۵۰ سالگی؛ سایر عوامل خطر مازور ترومبوز نظیر چاقی و بی‌حرکتی طولانی‌مدت.</p> <p>g. زائمی که مبتلا به سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید هستند نباید از قرص‌های ضد بارداری حاوی استروژن استفاده کنند.</p> <p>h. در صورتی که تشخیص سندرم ضد فسفولیپید بر پایه ≥ 3 سقط قبلی گذاشته شده باشد، درمان توصیه می‌شود.</p> <p>LMWH: چهارمین مولکولی پایین؛ NSS: دقیقاً ذکر نشده است؛ UFH: چهارمین تفکیک نشده؛ VTE: ترومبوآمبولی وریدی، رژیم‌های پروفیلاکتیک، با دوز متوسط و با دوز تنظیم شده در جدول ۵-۵ فهرست شده‌اند.</p> | | | | |

دارد. ما هم با این تحلیل موافقیم.

منابع

- Agosti C, Rocatini C, Kirschstein T: Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 162: 2537, 2002
- Abouk GS, Hadjiladis D, Govett JA, et al: Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 162:1221, 2002
- Abbas M, Nishida M: Thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator during early postpartum period: a review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96(5):529, 2017
- Almawi WY, Al-Shaikh FS, Melemedjian OK, et al: Protein Z, an anticoagulant protein with expanding role in reproductive biology. *Reproduction* 146(2):R73, 2013
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132, December 2012, Reaffirmed 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123, September 2011, Reaffirmed 2017b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138, September 2013, Reaffirmed 2017c
- Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T: Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89(1):15, 2010
- Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al: Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 298:2743, 2007
- Anderson JA, Weitz JI: Hypercoagulable states. *Crit Care Clin* 27:933, 2011
- Archer DF, Mammen EF, Grubb GS: The effects of a low-dose monophasic preparation of levonorgestrel and ethinyl estradiol on coagulation and other hemostatic factors. *Am J Obstet Gynecol* 181:563, 1999
- Bain E, Wilson A, Toth R, et al: Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001689, 2014
- Bapat P, Kedar R, Lubetsky A, et al: Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 123(6):1256, 2014
- Barbour LA, Oja JL, Schultz LK: A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 191:1024, 2004
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 141:e691S, 2012
- Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al: Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 41(1):92, 2016
- Berks D, Duvekot JJ, Basalan H, et al: Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia. *Eur J Obstet Reprod Biol* 194:199, 2015
- Berresheim M, Wilkie J, Nerenberg KA, et al: A case series of LMWH use in pregnancy: should trough anti-Xa levels guide dosing? *Thromb Res* 134(6):1234, 2014
- Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al: The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 128:1, 1998
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al: Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemostasis* 97:186, 2007
- Bourjeily G, Khalil H, Raker C, et al: Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 190:105, 2012
- Bradjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al: Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 349:759, 1997
- Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, et al: Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with DVT. *N Engl J Med* 344:626, 2001
- Brill-Etwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al: Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343:1439, 2000
- Brooks C, Rutherford JM, Gould J, et al: Warfarin dosage in postpartum women: a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 109:187, 2002
- Brown HL, Hieu AK: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *Clin Obstet Gynecol* 53:345, 2010
- Burneo JG, Elias SB, Barkley GL: Cerebral venous thrombosis due to protein

متحده، تحت وضع حمل سزارین قرار می‌گیرند، قابل درک است که امبولی ریوی به عنوان علت عمده مرگ‌ومیر مادری مطرح باشد (Creanga، ۲۰۱۷). با این حال، نبود اطلاعات سطح بالا که قبلاً توسط Bates و همکاران مطرح شده بود، موجب ایجاد اختلافات قابل توجهی در توصیه‌های فعلی اعلام شده توسط کالج زنان و زایمان آمریکا، کالج سلطنتی مامایی، و کالج پزشکان قفسه سینه آمریکا شده است (Palmerola، ۲۰۱۶).

در سال ۲۰۱۱، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷b) توصیه کرد که در تمام زنانی که در حال حاضر پیش‌گیری ترومبوز دریافت نمی‌کنند، ابزارهای فشار هوایی تعبیه شود. این توصیه عمدتاً براساس نظرات اجماع کارشناسان تبیین شده است. در مورد بیمارانی که تحت وضع حمل سزارین قرار می‌گیرند و عوامل خطر دیگری برای ترومبوآمبولی دارند، استفاده از ابزارهای فشار هوایی به همراه UFH یا LMWH توصیه می‌شود. کالج تصریح کرده است که در شرایط اورژانسی نباید سزارین را برای زمان مورد نیاز برای انجام پیش‌گیری از ترومبوز به تأخیر انداخت. اجزای این راهکار توسط مؤسسه بیمارستان‌های آمریکا (بزرگترین سیستم عام المنفعه وضع حمل مراقبت سلامت مامایی در ایالات متحده)، منجر به کاهش مرگ‌های ناشی از امبولی ریوی از ۷ در ۴۵۸۰۹۷ تولد سزارین به ۱ در ۴۶۵۸۸۰ تولد سزارین شد (Clark، ۲۰۱۱، ۲۰۱۴).

در سال ۲۰۱۶، انجمن ملی امنیت مادری، توصیه‌های توافقی متعددی را برای پیش‌گیری از VTE مادری فهرست کرد (D'Alton، ۲۰۱۶). این توصیه‌ها عبارتند از: استفاده وسیع از پیش‌گیری ترومبوز قبل از بارداری در زنانی که ۳ روز یا بیشتر بستری بوده‌اند، استفاده وسیع از پیش‌گیری ترومبوز در طول وضع حمل واژینال و بعد از آن، استفاده وسیع از پیش‌گیری دارویی ترومبوز برای اکثر بیماران بعد از وضع حمل سزارین. در پاسخ، Sibai و Rouse (۲۰۱۶)، نگرانی‌هایی را مطرح کرده‌اند که این توصیه‌های جدید بر پایه اطلاعات محدودی می‌باشد که قابلیت اجرای آن در بیماران باردار مورد سؤال واقع است. ایشان اعلام کردند که نیاز به شواهد با کیفیت‌تری برای بررسی فواید، مضرات، و هزینه‌های افزایش پیش‌گیری دارویی ترومبوز وجود دارد. همانگونه که به زیرکی توسط Macones (۲۰۱۷) اعلام شد از آنجا که نگرانی‌های منطقی راجع به اثر و امنیت مداخله‌ای مانند افزایش پیش‌گیری دارویی ترومبوز وجود دارد، برای اجرای یک رهنمود ملی، نیاز به سطوح بسیار بیشتری از شواهد وجود

فصل ۵۳



@khu_medical اختلالات کلیه و مجاری ادرار

صورت ارائه مراقبت‌های پره‌ناتال مطلوب، اکثر افراد مبتلا به این اختلالات، دچار پیامدهای خطرناک درازمدت نمی‌گردند.

تغییرات دستگاه ادراری در دوران بارداری

در دوران بارداری، تغییرات قابل توجهی در ساختار و عملکرد دستگاه ادراری روی می‌دهند (فصل ۴). کلیه‌ها بزرگ‌تر شده و همان‌گونه که در تصویر ۱-۵۳ مشاهده می‌کنید، اتساع کالیس‌های کلیه و حالب‌ها می‌تواند قابل توجه باشد. بخشی از اتساع، پیش از هفته ۱۴ روی می‌دهد؛ این امر احتمالاً ناشی از شل شدن لایه‌های عضلانی در اثر پروژسترون است. از اواسط بارداری، به دنبال فشردگی حالب (خصوصاً در سمت راست) اتساع بیشتری روی می‌دهد (Faúndes, ۱۹۹۸). در دوران بارداری ریفلاکس مثانه‌ای-حالبی نیز تا اندازه‌ای بوجود می‌آید. یکی از نتایج مهم این تغییرات فیزیولوژیک، افزایش خطر عفونت بخش فوقانی دستگاه ادراری است؛ همچنین این تغییرات گاه باعث تفسیر نادرست بررسی‌های مربوط به ارزیابی انسداد می‌گردد.

شواهد هیپرتروفی عملکردی کلیه‌ها، مدت کوتاهی پس از لقاح هویدا می‌شوند. گلومرول‌ها - علی‌رغم عدم افزایش شمار سلول‌ها - بزرگ‌تر می‌شوند (Stevens, ۲۰۰۳). با اتساع عروق داخل کلیوی (و کاهش مقاومت عروق‌آوران و وابران) در دوران بارداری، فیلتراسیون گلومرولی و جریان پلاسمایی مؤثر کلیه‌ها افزایش می‌یابد (Helal, ۲۰۱۲; Hussein, ۲۰۱۴). در هفته ۱۲

تغییرات دستگاه ادراری در دوران بارداری

عفونت‌های دستگاه ادراری

نفرولیتیاژ

بارداری پس از پیوند کلیه

بیماری کلیه پلی‌کیستیک

بیماری‌های گلومرولی

بیماری مزمن کلیه

آسیب حاد کلیه

ضایعات مجاری تناسلی تحتانی

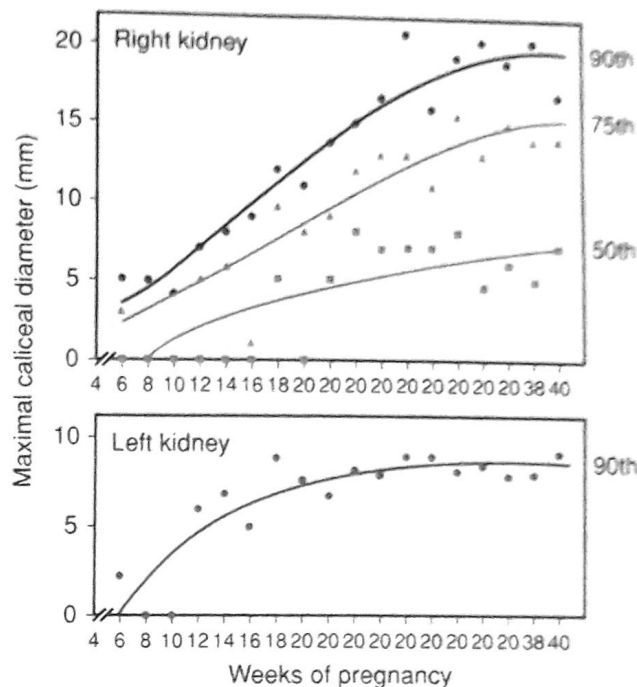
در موارد نادری در بیماران مبتلا به عفونت لگنچه، رحم باردار ممکن است حالب را تحت فشار قرار داده و ترشحات چرکی را به عقب براند و بدین ترتیب موجب پیلونفریت شود.

J. Whitridge Williams (1903)

در دوران بارداری به‌طور شایع با اختلالات کلیه و مجاری ادراری سروکار خواهیم داشت. برخی اختلالات (مانند سنگ کلیه)، ارتباطی با حاملگی ندارند. از سوی دیگر، در برخی زنان، تغییرات ناشی از بارداری ممکن است زمینه را برای بروز یا تشدید اختلالات دستگاه ادراری فراهم سازند؛ به عنوان مثال می‌توان به افزایش قابل توجه خطر پیلونفریت در دوران بارداری اشاره کرد (که توسط ویلیامز نیز ذکر شد). نهایتاً برخی عوارض نیز منحصر به دوران بارداری هستند (مانند پره‌اکلامپسی). در

می‌رسد که با روش‌های غربالگری معمول قابل تشخیص باشد. همان‌طور که در فصل ۴ بحث شد، Highby و همکاران وی (۱۹۹۴) میزان دفع ۲۴ ساعته پروتئین را ۱۱۵ میلی‌گرم گزارش نمودند (با سطح اطمینان ۹۵ درصدی ۲۶۰ میلی‌گرم در روز). از این حیث، تفاوت قابل توجهی بین سه ماهه‌ها وجود ندارد (تصویر ۱۴-۴). آلبومین تنها بخش کوچکی از کل پروتئین‌های دفعی را تشکیل می‌دهد؛ دفع آلبومین بین ۵ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز متغیر است. Airoldi و Weinstein (۲۰۰۷) در بررسی‌های خود به این نتیجه رسیدند که پروتئینوری بایستی از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز تجاوز نماید تا غیرطبیعی در نظر گرفته شود. بسیاری از صاحب‌نظران پروتئینوری ۵۰۰ میلی‌گرم در روز را در افراد مبتلا به هیپرتانسیون بارداری، مهم تلقی می‌کنند. محققان نسبت پروتئین به کراتینین ادرار ≤ 0.3 در نمونه ادرار تصادفی (به صورت مطلوب از نمونه ادرار اول صبح) را معادل میزان ترشح پروتئین ۲۴ ساعته $\leq 300 \text{ mg}$ می‌دانند (Kuper, ۲۰۱۶). Stehman-Breen و همکاران (۲۰۰۲) با بررسی ۴۵۸۹ زن نولی‌پار به این نتیجه رسیدند که ۳ درصد از آنها دچار هم‌اچوری ایدیوپاتیک هستند؛ هم‌اچوری ایدیوپاتیک به این صورت تعریف می‌شود: وجود حداقل $1+$ خون در آزمایش ادرار با نوار معرف^۲. محققان نامبرده همچنین گزارش کردند که خطر بروز اکلامپسی در این افراد، دو برابر افراد دیگر است. Brown و همکاران وی (۲۰۰۵) با بررسی ادرار ۱۰۰۰ زن باردار با نوار معرف به این نتیجه رسیدند که ۱۵ درصد از آنها دچار هم‌اچوری هستند. سطح هم‌اچوری در اکثر این افراد، ناچیز (trace) بود؛ نرخ نتایج مثبت کاذب، ۴۰ درصد گزارش شد.

چنانچه غلظت سرمی کراتینین دائماً بیش از 0.9 mg/dL (یا $75 \mu\text{mol/L}$) باشد، بایستی به بیماری‌های داخلی کلیه مشکوک شد. در این موارد، برخی صاحب‌نظران میزان کلیترانس کراتینین را به عنوان برآوردی از میزان فیلتراسیون گلومرولی در نظر می‌گیرند. سونوگرافی امکان بررسی اندازه و قوام نسبی کلیه‌ها و نیز مشاهده عناصر انسداد را فراهم می‌آورد (تصویر ۱-۵۳). تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (MR) توده‌های کلیوی نتایج عالی به همراه دارد (Putra, ۲۰۰۹). پیلوگرافی داخل



تصویر ۱-۵۳ صدک‌های ۵۰، ۷۵ و ۹۰ در رابطه با قطر کالیس‌های کلیه در زنان باردار. این نمودارها براساس انجام سونوگرافی در ۱۳۹۵ زن باردار (در حد فاصل هفته‌های ۴ تا ۴۲ بارداری) ترسیم شده‌اند.

بارداری، میزان فیلتراسیون گلومرولی حدود ۲۰ درصد بیش از فیلتراسیون گلومرولی افراد غیرباردار است (Hladunewich, ۲۰۰۴). نهایتاً میزان جریان پلاسمایی و فیلتراسیون گلومرولی، به ترتیب تا ۴۰ و ۶۵ درصد افزایش می‌یابند. از این رو، غلظت سرمی کراتینین و اوره، به نحو قابل توجهی در دوران بارداری کاهش می‌یابند و به همین خاطر مقداری که در زنان غیرباردار، نرمال تلقی می‌شوند ممکن است در زنان باردار، غیرطبیعی باشند (به بخش ضمیمه مراجعه کنید). سایر تغییرات عبارتند از: تغییرات مرتبط با حفظ هومئوستاز طبیعی اسید-باز، تنظیم فشار اسمزی و احتباس آب و الکترولیت‌ها.

■ ارزیابی عملکرد کلیه در دوران بارداری

به استثنای گلوکزوری گاهگاهی، آنالیز ادراری^۱ اساساً در دوران بارداری تغییر نمی‌کند. هرچند به‌طور طبیعی، دفع پروتئین افزایش می‌یابد، اما به ندرت میزان پروتئین دفع شده به سطحی

یک کلیه نرمال هستند، اغلب در دوران بارداری، با مشکلی روبه‌رو نمی‌شوند. اهدای کلیه در درازمدت با پیامدهای نامطلوبی همراه نیست با این حال، ارزیابی جامع عملکرد کلیه باقی مانده ضروری است (Ibrahim, ۲۰۰۹).

عقوت‌های دستگاه ادراری

عقوت‌های دستگاه ادراری، شایع‌ترین عقوت‌های باکتریایی در دوران بارداری هستند. شایع‌ترین حالت، باکتریوری بدون علامت^۱ است؛ عقوت‌های علامت‌دار شامل سیستیت و پیلونفریت (درگیری پارانشیم، لگنچه و کالیس‌های کلیه) هستند. ارگانیسم‌هایی که باعث عقوت‌های ادراری می‌شوند، جزء فلور نرمال پرینه هستند. حدود ۹۰ درصد از سوش‌های اشریشیاکولی که باعث پیلونفریت غیرانسدادی می‌گردند، دارای ادهزین‌هایی^۲ مانند فیمبریای P یا فیمبریای S هستند؛ این ادهزین‌ها با بهبود چسبندگی باکتری باعث افزایش ویرولانسی ارگانیسم می‌شوند (Foxman, ۲۰۱۰؛ Hooton, ۲۰۱۲).

داده‌ها نشان می‌دهند عوارض ناشی از اوروسپیس در زنان باردار شدیدتر است. یک فاکتور زمینه‌ای محتمل معکوس شدن نسبت سلول‌های T یا نسبت Th1/Th2 در بارداری طبیعی است که در فصل ۴ بحث شده است. اختلالات متنوعی در بیان سیتوکین‌ها نیز گزارش شده‌اند (Chaemsaihong, ۲۰۱۳؛ Sledzinska, ۲۰۱۱) و مرگومیر مادران به *E.coli*‌های حاصل Dr⁺ و ادهزین‌های P نسبت داده شده است (Sledzin'ska, ۲۰۱۱). اما حتی اگر بارداری به خودی خود این عوامل وایرولانسی را افزایش ندهد، استاز ادرار، ریفلاکس مثانه‌ای - حالبی و دیابت زمینه را برای عقوت‌های بدون علامت مجاری ادراری فوقانی فراهم می‌کند (Czaja, ۲۰۰۹).

در دوره نفاس، وجود برخی عوامل خطر ساز زمینه را برای ابتلا به عقوت‌های ادراری فراهم می‌آورند. حساسیت مثانه به فشار مایع داخل مثانه‌ای اغلب به دنبال ترومای زایمانی و نیز

وریدی کامل (full-sequence) به‌طور روتین انجام نمی‌شود، اما گاه براساس شرایط بالینی، ممکن است تزریق ماده حاجب و اخذ یک یا دو تصویر رادیوگرافی شکمی اندیکاسیون پیدا کند (فصل ۴۶). اندیکاسیون‌های بالینی سیستم اسکوپ در ادامه ذکر خواهند شد. در صورت اندیکاسیون، اورتروسکوپی به عنوان ابزار دیگری، در دسترس می‌باشد.

هرچند بیوپسی کلیه را می‌توان به گونه‌ای نسبتاً بی‌خطر در دوران بارداری انجام داد، اما بیوپسی، به استثنای مواردی که باعث تغییر روند درمان می‌شود، عموماً تا پس از بارداری به تعویق انداخته می‌شود. در مرور انجام شده بر روی ۲۴۳ مورد بیوپسی در زنان باردار، میزان بروز عوارض ۷ درصد بود که؛ این میزان در زنانی که زایمان کرده‌اند (۱ درصد) قابل مقایسه است (Piccoli, ۲۰۱۳). Lindheimer و همکاران وی (۲۰۰۷a) توصیه می‌کنند در مواردی که عملکرد کلیه بدون هیچ علت واضحی سریعاً رو به وخامت می‌گراید و نیز در سندرم نفروتیک علامت‌دار، بیوپسی مد نظر قرار گیرد. ما و دیگران به این نتیجه رسیده‌ایم که در موارد معدودی، بیوپسی می‌تواند مفید واقع شود؛ و به هدایت درمان کمک کند (Chen, ۲۰۰۱؛ Piccoli, ۲۰۱۳). Strevens و همکاران وی (۲۰۰۳) با انجام بیوپسی کلیه بر روی ۱۲ زن داوطلب باردار نرمال دریافتند که پنج نفر از آنها دچار درجات خفیف تا متوسط اندوتلیوز گلوبرولی هستند. به یاد داشته باشید که این ضایعه هیستوپاتولوژیک تیپیک پره‌اکلاپسی قلمداد می‌شود و با رسوب فیبرین در اندوتلیوم گلوبروول مشخص می‌شود که منجر به انسداد مویرگی می‌شود. در مقابل، تمام ۲۷ زنی که مبتلا به هیپرتانسیون پروتئینوریک بودند دچار اندوتلیوز بوده و در همه آنها (به جز یک مورد) اندوتلیوز، متوسط تا شدید بود.

■ بارداری پس از نفرکتومی یک‌طرفه

در این موارد، در صورتی که کلیه باقی‌مانده طبیعی باشد، عملکرد کلیوی تقویت می‌شود. با این حال، در زنانی که یک کلیه اهدا کرده‌اند، در بارداری بعدی، هیپرتانسیون بارداری یا پره‌اکلاپسی شیوع بیشتری دارد (۱۱ در مقابل ۵ درصد در مقایسه با افرادی که کلیه اهدا نکرده‌اند (Garg, ۲۰۱۵)). از این رو، افرادی که دارای

1- asymptomatic bacteriuria

2- adhesins

ریشه‌کنی باکتریوری با داروهای ضد میکروبی از بیشتر این عفونت‌ها پیشگیری می‌کند. آکادمی اطفال آمریکا و کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷) به همراه کارگروه پیشگیری ایالات متحده^۱ (۲۰۰۸)، غربالگری باکتریوری را در نخستین ویزیت پره‌ناتال توصیه می‌نمایند. در مواردی که شیوع باکتریوری بدون علامت پایین است ممکن است انجام کشت استاندارد ادرار مقرون به صرفه نباشد. زمانی که شیوع باکتریوری بدون علامت ۲ درصد یا کمتر است، استفاده از تست‌های غربالگری ارزان‌تر (مانند تست نواری نیتريت-استراز لکوسیتی) مقرون به صرفه‌تر است (Rogozinska, ۲۰۱۶; Rouse, ۱۹۹۵). همچنین روش کشت dipstick ارزش پیش‌گویی‌کننده مثبت و منفی بالایی دارد (Mignini, ۲۰۰۹). در این روش، یک dipstick مخصوص پوشیده از آگار ابتدا درون ادرار قرار گرفته و سپس به عنوان محیط کشت عمل می‌کند. در بیمارستان پارکلند، به دلیل شیوع بالای باکتریوری بدون علامت (۵ تا ۸ درصد)، در اکثر زنان غربالگری با کشت صورت می‌پذیرد. تعیین حساسیت ارگانسیم ضروری نیست، زیرا درمان اولیه به صورت تجربی (empiric) صورت می‌گیرد (Hooton, ۲۰۱۲).

در برخی مطالعات (اما نه همه آنها)، باکتریوری مخفی^۲ با زایمان پره‌ترم و وزن پایین هنگام تولد همراه بوده است. حتی این مسأله که آیا ریشه‌کنی باکتریوری باعث کاهش این عوارض می‌شود یا خیر نیز مورد مناقشه است. Schieve و همکاران وی (۱۹۹۴) با بررسی دفتر ثبت پری‌ناتال ۲۵۷۴۶ زوج مادر-جنین و استفاده از تجزیه و تحلیل چند متغیری به این نتیجه رسیدند که باکتریوری مخفی با افزایش خطر وزن کم هنگام تولد زایمان پره‌ترم، هیپرتانسیون حاملگی، و آنمی همراه است. این یافته‌ها با گزارش Gilstrap و همکاران (۱۹۸۱b) و Whalley (۱۹۶۷) مغایرت دارند. لازم به ذکر است که در اکثر مطالعات، عفونت بدون علامت، همراه با عفونت‌های حاد کلیه ارزیابی شده و به صورت جداگانه مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند (Banhyd, ۲۰۰۷). در یک مرور پایگاه داده Cochrane، به نبود اطلاعات کافی برای پاسخ به این سؤال اشاره شده است (Smail, ۲۰۱۵).

نظری هدایتی^۱ کاهش می‌یابد. احساس اتساع مثانه نیز ممکن است به دنبال ناراحتی ناشی از جراحات پرینه یا واژن کاهش یابد. دیورز طبیعی پس از زایمان ممکن است اتساع بیش از حد (overdistention) مثانه را بدتر کند و جایگذاری کاتتر جهت تخفیف اتساع مثانه و کاهش احتباس مایع در آن، اغلب منجر به عفونت ادراری می‌شود. پیلونفریت پس از زایمان همانند عفونت‌های کلیوی پیش از زایمان درمان می‌شود (McDonnold, ۲۰۱۲).

■ باکتریوری بدون علامت

این اصطلاح به معنای تکثیر مداوم و فعالانه باکتری‌ها در داخل مجاری ادراری زنان فاقد علامت است. بروز باکتریوری بدون علامت در طول بارداری مشابه زنان غیر باردار است. این میزان از ۲ تا ۷ درصد متغیر است، و به صورت مشخصی به جمعیت مورد نظر بستگی دارد. بیشترین بروز باکتریوری بدون علامت، در زنان مولتی‌پار آمریکایی آفریقایی تبار مبتلا به بیماری سلول‌های داسی شکل و کمترین بروز در زنان سفیدپوست مرفه با پاریته پایین مشاهده می‌شود. عفونت بدون علامت همچنین در افراد مبتلا به دیابت شایع‌تر است (Schneeberger, ۲۰۱۴).

باکتریوری معمولاً در زمان نخستین ویزیت پره‌ناتال وجود داشته و چنانچه اولین کشت ادراری مثبت باشد، درمان باید شروع شود. بعد از آن، کمتر از یک درصد از افراد، دچار عفونت ادراری می‌گردند (Whalley, ۱۹۶۷). وجود بیش از ۱۰۰۰۰ ارگانسیم در هر میلی‌لیتر ادرار، تشخیص باکتریوری را مسجل می‌کند. در مواردی که تعداد ارگانسیم‌ها کمتر باشد نیز بهتر است فرد درمان شود، زیرا گاه در زنانی که شمارش کلونی آنها بین ۲۰۰۰ تا ۵۰۰۰ ارگانسیم در هر میلی‌لیتر است، نیز پیلونفریت بروز می‌نماید (Lucas, ۱۹۹۳).

اغلب مطالعات نشان داده‌اند که در صورت عدم درمان باکتریوری بدون علامت، حدود ۲۵ درصد از افراد در دوران بارداری دچار عفونت علامت‌دار می‌گردند (Smail, ۲۰۱۵). در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده است، تنها ۲/۴ درصد زنان درمان شده دچار پیلونفریت شدند (Kazemier, ۲۰۱۵).

جدول ۱-۵۳. آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی مورد استفاده برای درمان زنان باردار مبتلا به باکتریوری بدون علامت

| درمان تک دوز | |
|--|--|
| آموکسی سیلین ۲g | |
| آمپی سیلین ۲g | |
| سفالوسپورین ۲g | |
| نیتروفرانتوئین ۲۰۰mg | |
| تری متوپریم-سولفامتوکسازول ۳۲۰/۱۶۰۰mg | |
| دوره سه روزه | |
| آموکسی سیلین ۵۰۰mg سه بار در روز | |
| آمپی سیلین ۲۵۰mg چهار بار در روز | |
| سفالوسپورین ۲۵۰mg چهار بار در روز | |
| سیپروفلوکساسین ۲۵۰mg دو بار در روز | |
| لووفلوکساسین ۲۵۰mg یا ۵۰۰mg یک بار در روز | |
| نیتروفرانتوئین ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم چهار بار در روز یا ۱۰۰mg دو بار در روز | |
| تری متوپریم-سولفامتوکسازول ۱۶۰/۸۰۰mg دو بار در روز | |
| سایر رژیم‌ها | |
| نیتروفرانتوئین ۱۰۰mg چهار بار در روز به مدت ۱۰ روز | |
| نیتروفرانتوئین ۱۰۰mg دو بار در روز به مدت ۵ تا ۷ روز | |
| نیتروفرانتوئین ۱۰۰mg در زمان خواب به مدت ۱۰ روز | |
| شکست درمان | |
| نیتروفرانتوئین ۱۰۰mg چهار بار در روز به مدت ۲۱ روز | |
| درمان سرکوبگر در موارد پایدار ماندن یا عود باکتریوری | |
| نیتروفرانتوئین ۱۰۰mg در زمان خواب در مابقی دوران بارداری | |

درمان

باکتریوری به درمان تجربی (empiric) با چندین رژیم آنتی‌بیوتیکی پاسخ می‌دهد (جدول ۱-۵۳). گرچه آنتی‌بیوتیک‌ها را می‌توان براساس حساسیت ارگانیسم‌ها در محیط آزمایشگاه (in vitro) انتخاب نمود، اما براساس تجربیات وسیع ما، درمان تجربی با ماکروکریستال‌های نیتروفرانتوئین (۱۰۰mg در هنگام خواب) به مدت ۱۰ روز عموماً مؤثر واقع

می‌شود. Lumbiganon و همکاران وی (۲۰۰۹) نتایج رضایت‌بخشی را با تجویز دوره ۷ روزه نیتروفرانتوئین (۱۰۰mg) دو بار در روز گزارش نمودند. درمان با آنتی‌بیوتیک‌های تک دوز با موفقیت کمتری توأم بوده است (Widmer, ۲۰۱۵). نکته مهم این‌جاست که صرف نظر از رژیم درمانی انتخاب شده، میزان عود حدود ۳۰ درصد است. این مسأله ممکن است نشان‌دهنده عفونت مخفی مجاری ادراری فوقانی و ضرورت درمان‌های طولانی‌مدت‌تر باشد. بنابراین بعد از شروع درمان، لازم است که برای جلوگیری از عفونت‌های مکرر ادراری، پایش دوره‌ای انجام شود (Schneeberger, ۲۰۱۵).

در موارد عود باکتریوری، ما به‌طور موفقیت‌آمیز از نیتروفرانتوئین (۱۰۰mg خوراکی در هنگام خواب) به مدت ۲۱ روز استفاده نموده‌ایم (Lucas, ۱۹۹۴). در صورت عود مکرر باکتریوری یا در باکتریوری پایدار می‌توان در مابقی دوران بارداری، از درمان‌های سرکوبگر استفاده نمود. ما به‌طور روتین، از نیتروفرانتوئین (۱۰۰mg خوراکی در زمان خواب) استفاده می‌نماییم. این دارو به ندرت می‌تواند باعث نوعی واکنش حاد ریوی شود که با قطع مصرف، از بین می‌رود (Bogges, ۱۹۹۶).

سیستیت و اورتریت

در دوران بارداری ممکن است عفونت مجاری ادراری تحتانی در غیاب باکتریوری مخفی قبلی روی دهد (Harris, ۱۹۸۱). سیستیت با دیزوری، احساس فوریت در دفع ادرار (urgency) و تکرر ادرار خود را نشان می‌دهد؛ در سیستیت، یافته‌های سیستمیک اندک هستند. پیوری و باکتریوری نیز اغلب دیده می‌شوند. هماچوری میکروسکوپی شایع است، اما گاه به دنبال بروز سیستیت هموراژیک، خونریزی واضح (gross) نیز وجود دارد. هرچند سیستیت عموماً با عارضه‌ای همراه نیست، اما با صعود عفونت ممکن است مجاری ادراری فوقانی نیز درگیر شوند. حدود ۴۰ درصد از زنان باردار مبتلا به پیلونفریت حاد، قبلاً دچار علائم عفونت مجاری ادراری تحتانی بوده‌اند (Gilstrap, ۱۹۸۱a).

زنان مبتلا به سیستیت به خوبی به رژیم‌های درمانی پاسخ می‌دهند. اکثر رژیم‌های سه روزه‌ای که در جدول ۱-۵۳

است. بی‌اشتهایی و تهوع و استفراغ می‌توانند باعث تشدید دهیدراتاسیون شوند. عموماً انجام دق در یک یا هر دو زاویه دنده‌ای-مهره‌ای باعث تندرns می‌گردد. تشخیص‌های افتراقی عبارتند از: لیبر، کوریوآمینیوت، آپاندیسیت، دکولمان جفت، انفارکتوس لیومیوم انفارکته و سایر موارد. شواهد سندرم سپسیس شایع هستند که به جزئیات در فصل ۴۷ بحث خواهد شد.

اگر شک به عفونت وجود داشته باشد، یک نمونه ادرار به وسیله کاتتریزاسیون جمع‌آوری می‌کنیم تا از آلودگی ناشی از دستگاه تناسلی تحتانی جلوگیری شود. رسوب ادراری شامل تعداد زیادی لوکوسیت اغلب به شکل چسبیده به هم (کلامپ سلولی) و باکتری است. در ۱۵ تا ۲۰ درصد این زنان باکتری می‌تشنخیص داده می‌شود. از ۷۰ تا ۸۰ درصد نمونه‌های ادرار یا خون این بیماران *E. coli* از ۳ تا ۵ درصد کلبسیلا پنومونی، از ۳ تا ۵ درصد انتروباکتریاه‌گونه‌های پروتئوس و ارگانیزم‌های گرم مثبت شامل استریتوکوک گروه B و استافیلوکوکس اورئوس، از حدود ۱۰ درصد نمونه‌ها جدا شده است (Hill, ۲۰۰۵; Wing, ۲۰۰۰).

کراتینین پلاسما را بایستی پایش نمود، زیرا مطالعات اولیه نشان داده‌اند که ۲۰ درصد از زنان باردار دچار اختلال عملکرد کلیه می‌شوند. با این حال، یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که با جایگزینی شدید مایعات می‌توان این میزان را به ۵ درصد رساند (Hill, ۲۰۰۵). مطالعات پیگیرانه نشان داده‌اند که این آسیب ناشی از اندوتوکسین، در درازمدت برگشت‌پذیر است. همان‌طور که در تصویر ۲-۵۳ نشان داده شده است، حدود ۲ درصد از زنان، دچار درجات متغیری از سندرم دیسترس تنفسی ناشی از آسیب آلوئولی می‌گردند؛ این آسیب، ناشی از اثرات اندوتوکسین است. نارسایی تنفسی ممکن است به ادم قابل توجه ریه منجر شود (Cunningham, ۱۹۸۷; Snyder, ۲۰۱۳; Wing, ۲۰۱۴).

فعالیت رحمی در اثر اندوتوکسین شایع بوده و با شدت تب در ارتباط است (Graham, ۱۹۹۳). Millar و همکاران وی (۲۰۰۳) با بررسی زنان مبتلا به پیلونفریت به این نتیجه رسیدند که شمار انقباضات رحمی بیماران در بدو پذیرش، به‌طور متوسط ۵ انقباض در ساعت است؛ ۶ ساعت پس از آغاز تجویز مایعات داخل وریدی و آنتی‌بیوتیک‌ها، این میزان به ۲ انقباض در ساعت

بهرست شده‌اند، در ۹۰ درصد از موارد مؤثر واقع می‌شوند (Fibin, ۲۰۰۳). تأثیر درمان تک دوز کمتر است و در صورت استفاده از آن، پیلونفریت همزمان را بایستی با قطعیت بالا رد نمود.

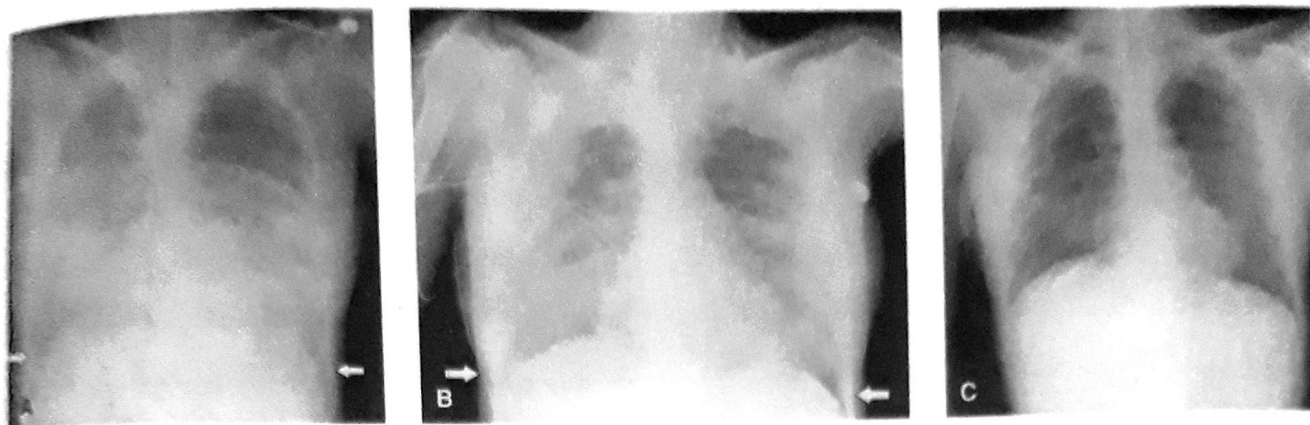
علائم مجاری ادراری تحتانی همراه با مشاهده پیوری در کشت ادرار استریل می‌تواند نشان‌دهنده اورتریت ناشی از کلامیدیا تراکومائیس باشد. در این موارد عموماً سرویسیت موکوسی-چرکی نیز به‌طور همزمان وجود دارد؛ تجویز اریتروماسین اغلب مؤثر واقع می‌شود (فصل ۶۵).

■ پیلونفریت حاد

عفونت کلیه شایع‌ترین عارضه جدی بارداری است. در مطالعه‌ای که بر روی نمونه بیماران بستری کشوری سال ۲۰۰۶ توسط Jolley و همکاران (۲۰۱۲) انجام شد، تقریباً ۲۹۰۰۰ مورد بستری به دلیل پیلونفریت حاد رخ داده بود (Jolley, ۲۰۱۲). در یک پایگاه داده سیستم بیمارستان، از میان حدود ۵۵۰۰۰ تولد، بروز آن ۰/۵ درصد بود (Wing, ۲۰۱۴). این نکته مهم است که پیلونفریت شایع‌ترین علت شوک سپتیک در دوران بارداری است (Snyder, ۲۰۱۳). با بررسی بستری‌هایی که در بیمارستان پارکلند صورت گرفته بودند، مشخص شد که ۱۲ درصد از بستری‌های پیش از زایمان به علت سندرم سپسیس ناشی از پیلونفریت بوده‌اند (Zeeman, ۲۰۰۳). نگرانی‌هایی پیرامون ارتباط اروسپسیس و افزایش خطر فلج مغزی در نوزادان پره‌ترم وجود دارد (Jacobsson, ۲۰۰۲). خوشبختانه به نظر می‌رسد که هیچ عارضه خطرناک طولانی‌مدتی، مادران را تهدید نمی‌کند (Raz, ۲۰۰۳).

یافته‌های بالینی

عفونت کلیه در سه ماهه دوم بارداری شایع‌تر بوده و نولی‌پاریده و سن پایین از جمله عوامل خطر ساز محسوب می‌شوند (Hill, ۲۰۰۵). عفونت کلیه در بیش از نیمی از موارد به صورت یک‌طرفه، سمت راست را درگیر می‌کند؛ یک چهارم از موارد نیز دوطرفه هستند. شروع بیماری در غالب موارد نسبتاً سریع بوده و با علایمی نظیر تب و لرز و درد در یک یا هر دو پهلو همراه



تصویر ۲-۵۳ رادیوگرافی قدامی- خلفی سریال قفسه سینه که نشانگر بهبود تدریجی سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) در یک زن باردار مبتلا به پیلونفریت شدید در سه ماهه دوم بارداری است. A. یک فرایند ارتشاحی وسیع و همچنین محو شدن کامل دیافراگم (پیکان‌های سفید) قابل مشاهده است. B. با برطرف شدن بیماری پلور، بهبود تهویه نقاط مختلف ریه‌ها در دو طرف قابل مشاهده است (پیکان‌ها). C. بهبود قابل توجه امکان مشاهده نقاط مختلف ریه‌ها در دو طرف همراه با نمای نرمال دیافراگم و بقای آتلکتازی بشقابی شکل.

می‌رسد (Millar, ۲۰۰۳). لازم به ذکر است که تجویز آگونیست‌های بتا جهت توکولیز، با افزایش احتمال نارسایی تنفسی همراه است؛ علت نارسایی تنفسی، ادم ناشی از افزایش نفوذپذیری^۱ می‌باشد، (Lamont, ۲۰۰۰). بروز ادم ریه در آن دسته از زنان مبتلا به پیلونفریت که تحت درمان با داروی آگونیست بتا قرار می‌گیرند، ۸ درصد گزارش شده است (چهار برابر بیش از حد مورد انتظار) (Towers, ۱۹۹۱).

همولیز ناشی از اندوتوکسین شایع بوده و حدود یک سوم از بیماران مبتلا به پیلونفریت، دچار آنمی می‌گردند (Cox, ۱۹۹۱). با بهبود بیماری، تولید هموگلوبین به وضعیت طبیعی باز می‌گردد، زیرا عفونت حاد، تولید اریتروپوئیتین را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد (Cavenee, ۱۹۹۴).

درمان

یکی از الگوهای مربوط به درمان پیلونفریت در جدول ۲-۵۳ نشان داده شده است. هرچند ما به‌طور روتین از آزمون‌های کشت ادرار و خون استفاده می‌کنیم، اما کارآزمایی‌های آینده‌نگر نشان

جدول ۲-۵۳. درمان زنان باردار مبتلا به پیلونفریت حاد

| |
|--|
| بستری کردن بیمار |
| گرفتن کشت خون و ادرار |
| ارزیابی هموگرام، کراتینین سرم و الکترولیت‌ها |
| پایش منظم علائم حیاتی، از جمله برون‌ده ادراری - تعبیه کاتتر را مد نظر قرار دهید |
| با تجویز کریستالوئیدهای وریدی، برون‌ده ادراری را به حداقل ۵۰ mL در ساعت برسانید |
| تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وریدی (به متن مراجعه کنید) |
| انجام رادیوگرافی قفسه سینه در صورت وجود دیس پنه یا تاکی پنه |
| تکرار بررسی‌های شیمیایی و هماتولوژیک در ۴۸ ساعت بعد |
| تغییر داروهای بیمار به آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی در صورت از بین رفتن تب |
| ترخیص بیمار در صورتی که به مدت ۲۴ ساعت فاقد تب باشد؛ ادامه درمان ضد میکروبی به مدت ۷ تا ۱۰ روز |
| تکرار کشت ادرار، یک تا دو هفته پس از تکمیل درمان ضد میکروبی |

حرارت بدن یا عدم وقوع بهبودی بالینی طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت، می‌بایست به انسداد مجاری ادراری یا عارضه‌ای دیگر یا هر دو شک کرد. توصیه می‌شود سونوگرافی کلیه جهت جستجو از نظر شواهد انسداد نظیر اتساع غیرطبیعی حالب‌ها یا سیستم پیلوکالیس انجام گردد (Seidman, ۱۹۹۸). گرچه در اکثر افرادی که عفونت‌شان ادامه می‌یابد، شواهدی از انسداد مشاهده نمی‌شود، اما برخی از آنها دارای سنگ هستند. در دوران بارداری گاه سنگ‌ها در سونوگرافی کلیه دیده نمی‌شوند، هرچند ممکن است شواهدی از هیدرونفروز وجود داشته باشد (Butler, ۲۰۰۰؛ Maikranz, ۱۹۸۷). در مواردی که قویاً به سنگ مشکوک هستیم، اما یافته‌های سونوگرافیک، غیرتشخیصی می‌باشند، با رادیوگرافی ساده شکم خواهیم توانست حدود ۹۰ درصد از سنگ‌ها را تشخیص دهیم. گزینه دیگر، پیلوگرام تک تصویری داخل وریدی^۲ اصلاح شده است (نوعی رادیوگرافی ساده که ۳۰ دقیقه پس از تزریق ماده حاجب گرفته می‌شود) که اغلب تصویری مکفی را فراهم می‌کند (Butler, ۲۰۰۰).

تصویربرداری MR در برخی زنان علت عفونت پایدار را مشخص می‌کند (Spencer, ۲۰۰۴). حتی در صورت عدم وجود انسداد ادراری، عفونت پایدار می‌تواند ناشی از آبسه یا فلگمون داخل کلیوی یا پری‌نفریک باشد (Cox, ۱۹۸۸؛ Rafi, ۲۰۱۲). برطرف نمودن انسداد اهمیت دارد و یکی از روش‌های آن، تعبیه سیستم اسکوپیک استنت حالی double-J می‌باشد (Rodriguez, ۱۹۸۸). از آنجایی که این استنت‌ها معمولاً تا بعد از زایمان در بدن بیمار باقی می‌مانند، اغلب دلمه می‌بندند و می‌بایست مجدداً تعبیه شوند. ما به این نتیجه رسیده‌ایم که نفروستومی پروکتانئوس روش بهتری است، چرا که تعبیه استنت‌ها آسان‌تر است. در نهایت، در برخی از زنان لازم است سنگ‌ها به روش جراحی برداشته شوند.

درمان سرپایی پیلونفریت. درمان سرپایی در زنان غیرباردار مبتلا به پیلونفریت بدون عارضه یک گزینه درمانی است (Hooton, ۲۰۱۲). Wing و همکاران وی (۱۹۹۹)، درمان

می‌دهند که این آزمون‌ها دارای فواید بالینی محدودی هستند (Wing, ۲۰۱۵؛ Gomi, ۲۰۰۰). اگر دمای بدن بیمار بالاتر از ۳۹°C باشد، ما کشت خون تهیه می‌کنیم. هیدراتاسیون داخل وریدی جهت اطمینان از کفایت برون‌ده ادراری، سنگ بنای درمان است. تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها را بایستی بی‌درنگ آغاز نمود؛ آنتی‌بیوتیک‌ها در ابتدا ممکن است با لیز باکتری‌ها موجب تشدید اندوتوکسمی شوند. نظارت مداوم از حیث تشدید سندرم سپسیس از طریق اندازه‌گیری سریال برون‌ده ادراری، فشارخون، نبض، دما و اشباع اکسیژن صورت می‌گیرد. تب بالا را بایستی با استفاده از استامینوفن یا پتوی خنک‌کننده^۱ کاهش داد. این مسأله خصوصاً در اوایل بارداری بسیار مهم است، زیرا هیپرترمی احتمالاً دارای آثار تراژوژن است.

درمان ضد میکروبی عموماً جنبه تجربی (empiric) دارد؛ رژیم‌های آمپی‌سیلین به اضافه جنتامایسین؛ سفازولین یا سفریاکسون؛ یا آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، در کارآزمایی‌های تصادفی با تأثیری ۹۵ درصدی همراه بوده‌اند (Sanchez-Ramos, ۱۹۹۵؛ Wing, ۱۹۹۸ و ۲۰۰۰). در محیط آزمایشگاه، کمتر از نیمی از سوش‌های *E. coli* به آمپی‌سیلین حساس هستند، اما سفالوسپورین‌ها و جنتامایسین دارای تأثیری عالی می‌باشند. در صورت تجویز داروهای نفروتوکسیک، سطح کراتینین سرم بایستی پایش شود. درمان اولیه در بیمارستان پارکند شامل آمپی‌سیلین به اضافه جنتامایسین است. برخی صاحب نظران توصیه می‌کنند در مواردی که بررسی‌های باکتریایی، دال بر مقاومت ارگانیزم هستند، از آنتی‌بیوتیک‌های جایگزین مناسب استفاده شود. در صورت تجویز هر یک از رژیم‌های نامبرده، پاسخ در اکثر بیماران نسبتاً سریع بوده و در ۹۵ درصد از زنان، تب ظرف ۷۲ ساعت از بین می‌رود (Hill, ۲۰۰۵؛ Sheffield, ۲۰۰۵). اکثر صاحب نظران توصیه می‌کنند پس از ترخیص، درمان خوراکی به مدت ۷ تا ۱۴ روز ادامه یابد (Hooton, ۲۰۱۲).

عفونت پایدار. به طور کلی پس از هیدراتاسیون داخل وریدی و درمان ضد میکروبی تب به صورت مرحله‌ای تقریباً ۱ درجه فارنهایت در روز پایین می‌آید. در صورت ادامه بالا رفتن درجه

1- cooling blanket

2- one-shot intravenous pyelogram

احتمالاً نیمی از زنان مبتلا به نفروپاتی ناشی از ریفلاکس در دوران کودکی به دلیل عفونت‌های کلیوی تحت درمان قرار گرفته‌اند. از میان این افراد، بسیاری نیز در دوران کودکی تحت اصلاح جراحی ریفلاکس قرار گرفته‌اند و اغلب در زمان بارداری باکتریوری دارند (Mor, ۲۰۰۳). در نیم دیگر زنان مبتلا به نفروپاتی ناشی از ریفلاکس، هیچ سابقه واضحی از سیستم راجعه، پیلونفریت حاد یا بیماری انسدادی وجود ندارد. گزارشات مربوط به ۹۳۹ بارداری در ۳۷۹ زن مبتلا به نفروپاتی ناشی از ریفلاکس نشان می‌دهند که اختلال عملکرد کلیه و ایجاد اسکارهای کلیوی دوطرفه با افزایش عوارض مادری مرتبط هستند (El-khatib, ۱۹۹۴; Jungers, ۱۹۹۶; Köhler, ۲۰۰۳). بیماری مزمن کلیه و نتایج آن بر روی بارداری به تفصیل در ادامه فصل بحث می‌شود.

سنگ کلیه

۹ درصد از زنان در دوره‌ای از زندگی خود دچار سنگ کلیه می‌شوند. سن متوسط بروز سنگ کلیه، دهه سوم زندگی می‌باشد (Curhan, ۲۰۱۵). حدود ۹۰ درصد از سنگ‌ها از املاح کلسیم تشکیل شده‌اند و هیپرباراتیرویدی را بایستی رد نمود. هرچند در زنان جوان غیرباردار، سنگ‌های اگزالات کلسیم شایع‌ترین نوع سنگ‌ها هستند، اما ۶۵ تا ۷۵ درصد از سنگ‌ها در دوران بارداری فسفات کلسیم یا هیدروکسی آپاتیت می‌باشند (Ross, ۲۰۰۸; Tan, ۲۰۱۳). بیمارانی که دچار سنگ می‌شوند اغلب هر ۲-۳ سال یکبار دچار یک سنگ دیگر می‌گردند. در یک مطالعه، بارداری به عنوان عامل خطر تشکیل سنگ مطرح شد (Reinstatler, ۲۰۱۷).

برخلاف آموزه‌های قبلی، امروزه مشخص شده است که رژیم غذایی کم کلسیم، موجب تسریع روند تشکیل سنگ می‌شود. دیورتیک‌های تیازیدی نیز می‌توانند از تشکیل سنگ بکاهند. به‌طورکلی، انسداد، عفونت، درد غیرقابل تسکین و خونریزی شدید از اندیکاسیون‌های برداشت سنگ به شمار می‌روند.

سرپایی را در ۹۲ زن مبتلا به پیلونفریت که طی مدت بستری در بیمارستان، دو دوز یک گرمی سفتریاکسون را به فاصله ۲۴ ساعت از هم دریافت نموده بودند، مورد بررسی قرار دادند. تنها یک سوم از زنان، کاندیدای درمان سرپایی در نظر گرفته شدند. این افراد به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند؛ گروهی مرخص شده و تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی قرار گرفتند و گروهی همچنان در بیمارستان بستری شده و درمان وریدی دریافت کردند. یک سوم از کسانی که در گروه درمان سرپایی قرار داشتند، نتوانستند به رژیم درمانی خود پایبند باشند و از این رو مجدداً در بیمارستان بستری شدند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که درمان سرپایی تنها در شمار بسیار معدودی از زنان قابل انجام است.

عفونت راجعه (مخفی یا علامت‌دار) شایع بوده و حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد از زنان متعاقب تکمیل درمان پیلونفریت، دچار عود عفونت می‌شوند (Cunningham, ۱۹۷۳). در صورتی که اقدامات دیگری برای اطمینان حاصل کردن از استریل بودن ادرار انجام نشود، تجویز نیتروفورانتوئین ۱۰۰mg خوراکی در زمان خواب برای مابقی دوران بارداری، از میزان عود باکتریوری می‌کاهد (Van Dorsten, ۱۹۸۷).

■ نفروپاتی ناشی از ریفلاکس

ریفلاکس مثانه‌ای - حالبی در اوایل کودکی می‌تواند سبب بروز عفونت‌های ادراری راجعه شود و به همین دلیل نفریت بینابینی مزمن متعاقب آن، پیلونفریت مزمن خوانده می‌شد. علاوه بر این، دیده شد که ریفلاکس استریل با فشار بالا، رشد طبیعی کلیه را مختل می‌کند. موارد فوق در ترکیب با هم سبب بروز اسکارهای بینابینی پراکنده، آتروفی توبولار و از بین رفتن توده نفرون نفرون‌ها می‌گردد که به آن نفروپاتی ناشی از ریفلاکس اطلاق می‌شود. در برخی بیماران - به ویژه آنهایی که سنگ‌های شاخ گوزنی دارند - پیلونفریت گزانتوگرانولوماتوس موجب تخریب عفونی بافت کلیوی می‌شود. عوارض طولانی‌مدت در بزرگسالان عبارتند از پرفشاری خون در صورت بروز آسیب قابل مشاهده کلیه که می‌تواند شدید باشد (Diamond, ۲۰۱۲; Beck, ۲۰۱۵).

■ سنگ کلیه در دوران بارداری

میزان بروز بیماری سنگ کلیه که سبب عارضه‌دار شدن بارداری می‌شود به میزان متغیری در بررسی‌های مختلف گزارش شده است. Butler و همکاران وی (۲۰۰۰) در بیمارستان پارکلند، نرخ بروز سنگ کلیه را ۰/۳ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ بارداری گزارش نمودند. در مطالعه جمعیتی در اسرائیل، میزان بروز این بیماری در تقریباً ۲۲۰۰۰ بارداری، ۰/۸ به ازای هر ۱۰۰۰ نفر بود (Rosenberg, ۲۰۱۱). در مطالعه بر پایه جمعیتی در ایالت واشینگتن، Swartz و همکاران (۲۰۰۷)، میزان بروز سنگ کلیه‌یس را ۱/۷ به ازای هر ۱۰۰۰ بارداری گزارش نمودند. سنگ مثانه نادر است، اما عفونت راجعه و لیبر متوقف شده در اثر سنگ گزارش شده‌اند (Ait Benkaddour, ۲۰۰۶; Ruan, ۲۰۱۱).

داده‌های مربوط به اینکه آیا در زنان مبتلا به بیماری سنگ کلیه، خطر تولد شیرخواران با وزن کم هنگام تولد و پره‌ترم افزایش می‌یابد یا خیر، ضد و نقیض هستند. Swartz و همکاران وی (۲۰۰۷) با بررسی مورد-شاهدی^۱ ۲۲۳۹ زن باردار مبتلا به سنگ کلیه، نرخ بروز زایمان پره‌ترم را در زنان مبتلا، ۱۰/۶ درصد و در گروه شاهد ۶/۴ درصد گزارش کردند. مطالعه مورد - شاهدی بر پایه جمعیت کشوری که اخیراً در تایوان انجام شده است نیز ۲۰ تا ۴۰ درصد افزایش در موارد وزن کم هنگام تولد و تولد پره‌ترم را گزارش کرده است (Chung, ۲۰۱۳). بالعکس مطالعه مورد - شاهدی انجام شده در مجارستان نشان داد که نتایج بارداری از جمله زایمان پره‌ترم در زنان دارای سنگ و گروه کنترل مشابه بود (Banhidy, ۲۰۰۷). نتایج قابل مقایسه‌ای از مطالعه بر پایه جمعیت انجام شده در اسرائیل که جلوتر به آن اشاره شد، استخراج شده است (Rosenberg, ۲۰۱۱).

تشخیص

شواهدی وجود دارد که در زنان باردار به دلیل اتساع مجاری ادراری علائم ناشی از عبور سنگ خفیف‌تر هستند (Hendricks, ۱۹۹۱, Tan, ۲۰۱۳). بیش از ۹۰ درصد از زنان باردار مبتلا به سنگ کلیه با درد مراجعه می‌کنند. هم‌چوری واضح در مقایسه با زنان غیرباردار شیوع کمتری دارد و Butler و همکاران وی (۲۰۰۰) گزارش کردند که ۲۳ درصد از زنان، با شکایت هم‌چوری

واضح (gross) مراجعه می‌نمایند. با این حال، Lewis و همکاران وی (۲۰۰۳) گزارش نمودند که تنها ۲ درصد از زنان مبتلا، دچار هم‌چوری می‌گردند. همان‌گونه که پیش‌تر عنوان شد، سونوگرافی می‌تواند یک سنگ مشکوک را تأیید کند، اما هیدرونفروز ناشی از بارداری ممکن است یافته‌های سونوگرافیک را مبهم و محو سازد (Mc Aleer, ۲۰۰۴). چنانچه علی‌رغم عدم مشاهده سنگ، اتساعی غیرطبیعی دیده شود، ممکن است استفاده از پیلوگرافی تک تصویری (single-shot) مفید واقع شود. سونوگرافی داپلر رنگی ترانس ابدومینال می‌تواند با نشان دادن فقدان جهش‌های حالبی ادرار^۲ به درون مثانه، ردکننده انسداد باشد (Asrat, ۱۹۹۸).

در صورتی که حالب به صورت غیر طبیعی گشاد شده باشد اما سنگی دیده نشود، سایر مطالعات تصویربرداری اندیکاسیون دارند. CT اسکن هلیکال روش انتخابی تصویربرداری در افراد غیرباردار است، با این حال به علت خطر مواجهه با اشعه X، توصیه شده است که از آن به عنوان بررسی خط دوم در بارداری استفاده شود (Masselli, ۲۰۱۵). حتی الامکان در طول بارداری نباید از CT اسکن استفاده شود (Curhan, ۲۰۱۵; Masselli, ۲۰۱۵). در صورت استفاده از این روش می‌بایست اسلایس‌ها بسته به نیاز تنظیم شوند. White و همکاران (۲۰۰۷) استفاده از CT اسکن هلیکال تشدید نیافته (unenhanced) را در زنان باردار توصیه می‌کنند و میزان دوز اشعه وارد به جنین را در این روش ۷mGy بیان کرده‌اند.

درمان

درمان به علائم و سن بارداری بستگی دارد (Semins, ۲۰۱۴). از هیدراتاسیون داخل وریدی و داروهای آنالژژیک استفاده می‌گردد. نیمی از زنان باردار مبتلا به سنگ‌های علامت‌دار، همزمان دچار عفونت هستند؛ این عفونت را بایستی به شدت درمان نمود. هرچند سنگ‌ها در دوران بارداری اغلب باعث انسداد علامت‌دار نمی‌شوند، اما در پیلونفریت‌های پایدار، بایستی فرد را از حیث انسداد ناشی از سنگ کلیه مورد بررسی قرار داد. انسداد ادراری همراه با عفونت همزمان به عنوان "چرک تحت فشار" به صورت

یک اورژانس مطرح است (Curhan, ۲۰۱۵).

حدود ۶۵ تا ۸۰ درصد از زنان علامت‌دار، با درمان محافظه‌کارانه بهبود یافته و سنگ عموماً به‌طور خودبه‌خود دفع می‌گردد (Tan, ۲۰۱۳). سایرین، نیازمند اقدامی تهاجمی نظیر استنت‌گذاری در حالب، اورتروسکوپی، نفروستومی از راه پوست، لیتوتریپسی لیزری ترانس اورترال یا خارج‌سازی سنگ با سبد (basket) هستند (Butler, ۲۰۰۰; Semins, ۲۰۱۴; Johnson, ۲۰۱۲). خارج ساختن سنگ با سبد انعطاف‌پذیر^۱ از طریق سیستوسکوپی، هر چند نسبت به گذشته کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما هنوز نیز گزینه‌ای قابل قبول برای زنان باردار محسوب می‌شود. در یک مطالعه، ۶۲۳ روش مختلف در ۲۲۳۹ زن باردار علامت‌دار انجام شد، اما کمتر از ۲ درصد این افراد نیاز به جستجوی جراحی پیدا کردند (Swartz, ۲۰۰۷). در میان سایر درمان‌ها، نیاز به فلوروسکوپی، استفاده از نفرولیتومی از راه پوست را محدود کرده است (Toth, ۲۰۰۵). لیتوتریپسی با امواج شوک خارج از بدن در بارداری ممنوع است.

بارداری پس از پیوند کلیه

نرخ بقای یک سالهٔ پیوندهای گرفته شده از دهندگان زنده ۹۵ درصد است؛ این میزان برای پیوندهای گرفته شده از دهندگان مرده ۸۹ درصد می‌باشد. در فاصله سال‌های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۶ میزان بقا تقریباً دو برابر شده است؛ این امر تا اندازه زیادی به خاطر کشف و استفاده از سیکلوسپورین و موروموناب-CD3^۲ (آنتی‌بادی تک‌دودمانی OKT3) است. این داروها در پیشگیری و درمان رد پیوند کاربرد دارند. از سویی کاربرد میکوفنولات موفتیل و تاکرولیموس نیز باعث کاهش بیش از پیش اپیزودهای رد پیوند حاد شده است، با این حال داروی اول، تراژونیک در نظر گرفته می‌شود (Briggs, ۲۰۱۴). در گزارش شبکه ملی پیوند در بارداری، ۲۳ درصد جنین‌های مواجهه شده با میکوفنولات، دچار نقایص هنگام تولد شده بودند (Coscia, ۲۰۱۰). نکته مهم اینجاست که پس از پیوند، با بازگشت کارکرد کلیوی، باروری زنان به سرعت به حالت اول باز می‌گردد (Hladunewich, ۲۰۱۱; Rao, ۲۰۱۶) بیش از نیمی از گیرندگان پیوند گزارش نمودند که

در مورد جلوگیری از بارداری مورد مشاور قرار نگرفتند (French, ۲۰۱۳).

پیامدهای بارداری

زنان بعد از پیوند، بارداری بهتری نسبت به افراد مرحله پیشرفته بیماری کلیوی که دیالیز می‌شوند خواهند داشت (Saleh, ۲۰۱۶). Coscia و همکاران (۲۰۱۰) نتایج ۲۰۰۰ بارداری را در گیرندگان پیوند براساس گزارش شبکه ملی پیوند در بارداری مرور کردند. اکثر این بیماران تحت درمان با سیکلوسپورین و تاکرولیموس قرار داشتند و تقریباً ۷۵ درصد بارداری‌ها به تولد زنده منجر شد. در مطالعات سایر کشورها نیز نتایج مشابهی گزارش شد (Bramham, ۲۰۱۳; Wyld, ۲۰۱۳). در مطالعه‌ای در اوروگوئه، ۶۲ درصد تولدهای زنده، پیش از موعد بودند (Orihuela, ۲۰۱۶). در دو گزارش مشابه دیگر نیز شیوع بالای وضع حمل زود هنگام گزارش شد (Erman Akar, ۲۰۱۵; Stoumpos, ۲۰۱۶). قابل ذکر است که میزان بروز مالفورماسیون‌های جنینی افزایش پیدا نکرده بود، به جز در بیمارانی که مایکوفنولات موفتیل استفاده می‌کردند (Coscia, ۲۰۱۰).

میزان بروز پره‌اکلامپسی در تمامی گیرندگان پیوند بالاست (Brosens, ۲۰۱۳). در مطالعه کوهورت ملی گزارش شده توسط Bramham و همکاران (۲۰۱۳)، میزان بروز پره‌اکلامپسی ۲۲ درصد گزارش شده است. Josephson و McKay (۲۰۱۱) در بررسی خود میزان بروز پره‌اکلامپسی را یک‌سوم در تمام بارداری‌ها گزارش کرده‌اند که اعتبار آن را زیر سؤال برده‌اند. نکته مهم این است که در برخی از موارد افتراق رد پیوند از پره‌اکلامپسی دشوار است، با این حال میزان بروز اپیزودهای رد پیوند تنها تقریباً به ۲ تا ۵ درصد می‌رسد (Bramham, ۲۰۱۳; Orihuela, ۲۰۱۳). عفونت‌های ویروسی به ویژه پولیوماو ویروس هومینیس ۱ (که ویروس BK نیز نامیده می‌شود) شایع هستند. در دریافت کنندگان پیوند کلیه، این ویروس می‌تواند منجر به نفروپاتی و پس زدن گرافت شود، و بیماران مبتلا معمولاً کاهش بدون علامت عملکرد کلیوی را

هرچند از لحاظ نظری افزایش فیلتراسیون کلیوی در اثر بارداری می‌تواند بقای طولانی‌مدت کلیه پیوندی را با خطر مواجه نماید، Sturgiss و Davison (۱۹۹۵) با تحت نظر قرار دادن ۳۴ بیمار دریافت‌کننده پیوند آلوگرافت کلیه به مدت میانگین ۱۵ سال، شواهدی را که نشان‌دهنده این قضیه باشد، نیافتند (Debska-Slizien, ۲۰۱۴; Stoumpos, ۲۰۱۶).

■ درمان

نظارت دقیق ضروری است. باکتریوری مخفی بایستی درمان شده و در صورت عود، باید در مابقی دوران بارداری از درمان سرکوب‌کننده استفاده شود. برای پایش اثرات سمی آزاتیوپرین و سیکلوسپورین، شمارش خونی و غلظت آنزیم‌های کبدی به‌طور سریال سنجش می‌شوند. برخی اندازه‌گیری سطح سرمی سیکلوسپورین را توصیه می‌کنند. تجویز کورتیکواستروئید باعث افزایش شیوع دیابت بارداری می‌گردد. دیابت آشکار (overt) بایستی رد شود؛ آزمایش تحمل گلوکز در حول‌وحوش ۲۶ هفته‌گی صورت می‌گیرد. به دلیل افزایش شیوع، پایش عفونت‌های فرصت طلب ناشی از توکسوپلاسموز، هریس و ویروس و سیتومگالوویروس مهم است. برخی بررسی از نظر ویروس BK را در زنان دچار عفونت توصیه می‌کنند (Josephson, ۲۰۱۱). درمان مشکل می‌باشد.

کارکرد کلیه بایستی پایش شود، میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) معمولاً ۲۰ تا ۲۵ درصد افزایش می‌یابد. در صورت افزایش چشمگیر سطح کراتینین سرم، علت آن بایستی مشخص شود؛ علل احتمالی عبارتند از: رد پیوند حاد، سمیت سیکلوسپورین، پره‌اکلامپسی، عفونت و انسداد مجاری ادراری. چنانچه شواهدی از پیلونفریت یا رد پیوند وجود داشته باشد، فرد بایستی بی‌درنگ جهت دریافت درمان‌های تهاجمی بستری گردد. تصویربرداری و بیوپسی از کلیه گاه اندیکاسیون می‌یابند. بیمار را بایستی به دقت از نظر ایجاد یا تشدید هیپرتانسیون زمینه‌ای - و بویژه سوار شدن پره‌اکلامپسی - پایش نمود. درمان فشارخون بالا در دوران بارداری مشابه افرادی است که تحت پیوند کلیه قرار نگرفته‌اند.

به دلیل افزایش بروز زایمان پره‌ترم و محدودیت رشد جنین،

تجربه می‌کنند (Wright, ۲۰۱۶). همچنین دیابت بارداری در تقریباً ۵ درصد بیماران دیده می‌شود. هر دو اختلال احتمالاً ناشی از درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی هستند. نتایج مشابهی نیز توسط محققین متعدد دیگری گزارش شده‌اند (Alduraimih, ۲۰۰۸; Cruz Lemini, ۲۰۰۷; Ghafari, ۲۰۰۸).

زنانی که تحت پیوند کلیه قرار می‌گیرند پیش از تلاش برای باردارشدن، باید شروط زیر را برآورده سازند (Josephson, ۲۰۱۱; Lopez, ۲۰۱۴):

۱. آنها بایستی دست‌کم یک تا دو سال پس از پیوند کلیه، از سلامت عمومی خوبی برخوردار باشند.
 ۲. کارکرد کلیوی آنها بایستی پایدار بوده و نارسایی شدید کلیه وجود نداشته باشد (کراتینین سرم زیر ۲mg/dL و ترجیحاً زیر ۱/۵mg/dL باشد؛ پروتئینوری کمتر از ۵۰۰mg در روز باشد؛ شواهدی از رد پیوند کلیه به مدت حداقل ۶ ماه وجود نداشته باشد و کاليس‌های کلیه در اروگرافی متسع نباشند).
 ۳. هیپرتانسیون وجود نداشته یا به راحتی قابل کنترل باشد.
 ۴. بیمار هیچ داروی تراژوژنی دریافت نکند و دوز داروها کاسته شده و به سطوح نگهدارنده رسانده شود.
- سیکلوسپورین، تاکرولیموس، پرونیزولون، و آزاتیوپرین به‌طور روتین برای دریافت‌کنندگان پیوند کلیه تجویز می‌گردد (Jain, ۲۰۰۴; Lopez, ۲۰۱۴). در دوران بارداری، سطح خونی سیکلوسپورین کاهش می‌یابد؛ گزارشی که نشان دهد این کاهش با بروز اپیزودهای رد پیوند همراه است وجود ندارد (Akturk, ۲۰۱۵; Kim, ۲۰۱۵). متأسفانه این داروها نفروتوکسیک هستند و می‌توانند باعث هیپرتانسیون کلیوی شوند. ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیمارانی که تحت پیوند اعضای توپر (به جز کلیه) قرار می‌گیرند، دچار بیماری مزمن کلیه می‌گردند؛ احتمالاً داروهای نامبرده در این پدیده نقش دارند (Goes, ۲۰۰۷). نگرانی‌هایی وجود دارد مبنی بر این که جنین‌هایی که در داخل رحم در معرض داروهای سرکوبگر ایمنی قرار می‌گیرند، بعدها دچار عارضه شوند. این عوارض عبارتند از بدخیمی، اختلال عملکرد سلول زایا، و ناهنجاری‌های ایجاد شده در بچه‌های فرزندان. علاوه بر این سیکلوسپورین در شیر نیز ترشح می‌شود (Moretti, ۲۰۰۳).

آنورسم‌های داخل جمجمه‌ای (آنورسم‌های بری^۱) جان خود را از دست می‌دهند. تقریباً یک چهارم بیماران دچار ضایعات دریچه‌ای قلب نظیر پرولاپس یا ناکفایتی دریچه هستند.

■ پیامدهای بارداری

به علت شروع عموماً دیررس بیماری کلیه پلی‌کیستیک بالغین، این بیماری در بارداری شایع نیست (Banks, ۲۰۱۵). پیش‌آگهی بارداری به شدت نارسایی کلیوی و فشارخون بالا بستگی دارد. عفونت مجاری ادراری فوقانی شایع است. Chapman و همکاران وی (۱۹۹۴) پیامدهای ۶۰۵ مورد بارداری را در ۲۳۵ زن مبتلا به بیماری کلیه پلی‌کیستیک با پیامدهای ۲۴۴ مورد بارداری در ۱۰۸ عضو غیرمبتلای خانواده بیماران مقایسه نمودند. نرخ بروز عوارض پری‌ناتال در دو گروه، روی هم‌رفته مشابه بود (۳۳ درصد در مقابل ۲۶ درصد)، اما فشارخون بالا (از جمله پره‌اکلامپسی) در زنان مبتلا به بیماری کلیه پلی‌کیستیک شایع‌تر بود. به نظر نمی‌رسد که بارداری موجب تسریع سیر طبیعی بیماری گردد (Lindheimer, ۲۰۰۷b).

بیماری‌های گلومرولی

گلومرول‌ها و مویرگ‌های آنها در معرض طیف وسیعی از اختلالات و مواد هستند که می‌توانند به بیماری‌های حاد و مزمن منجر شوند. آسیب گلومرولی می‌تواند ناشی از علل مختلفی نظیر سموم یا عفونت‌ها یا اختلالات سیستمیک مثل هیپرتانسیون یا دیابت، یا لوپوس اریتماتوزی سیستمیک باشد (Lewis, ۲۰۱۵). همچنین آسیب می‌تواند ایدیوپاتیک باشد. هنگامی که التهاب مویرگ وجود دارد، به این فرآیند گلومرولونفریت اطلاق می‌شود و در بسیاری از این موارد یک فرآیند خودایمنی نقش دارد.

گلومرولونفریت پایدار نهایتاً سبب افت عملکرد کلیه می‌شود. پیشرفت آن متغیر است و اغلب تا زمانی که نارسایی مزمن کلیه تشخیص داده نشود، آشکار نمی‌شود. Lewis و Neilson (۲۰۱۵)

پایش هوشیارانه جنین اندیکاسیون دارد (فصول ۴۲ و ۴۴). هرچند زایمان سزارین تنها در صورت وجود اندیکاسیون‌های مامایی انجام می‌شود، اما گاه کلیه پیوندی مسیر زایمان (لیبر) را مسدود می‌کند. نرخ زایمان سزارین در زنانی که تحت پیوند کلیه قرار می‌گیرند، بیش از ۶۰ درصد است (Bramham, ۲۰۱۳; Rocha, ۲۰۱۳).

بیماری کلیه پلی‌کیستیک

این بیماری سیستمیک معمولاً اتوزوم غالب، عمدتاً کلیه‌ها را متأثر می‌کند. نرخ بروز این بیماری ۱ مورد در هر ۸۰۰ تولد زنده است؛ این بیماری مسئول ۵ تا ۱۰ درصد از موارد ESRD (مرحله نهایی بیماری کلیوی) در ایالات متحده است. هرچند بیماری کلیه پلی‌کیستیک از نظر ژنتیکی ناهمگون است، اما این بیماری در ۸۵ درصد از موارد، ناشی از وقوع جهش در ژن *PKD1* (کروموزوم ۱۶) است؛ ۱۵ درصد دیگر به دنبال جهش در ژن *PKD2* (کروموزوم ۴) روی می‌دهند (Zhou, ۲۰۱۵). چنانچه جهش در اعضای یک خانواده شناسایی شده یا ارتباطی از لحاظ بیماری بین اعضای خانواده برقرار شده باشد، امکان تشخیص پره‌ناتال وجود دارد.

عوارض کلیوی در مردان شایع‌ترند. علایم معمولاً در دهه سوم یا چهارم زندگی پدیدار می‌شوند. یافته‌های شایع از این قرارند: درد پهلو، هماچوری، پروتئینوری، توده شکمی و سنگ و عفونت. ۷۵ درصد از بیماران دچار فشارخون بالا هستند؛ یکی از مشکلات اساسی، پیشرفت بیماری به سمت نارسایی کلیه است. جابه‌جایی کیست‌ها می‌تواند باعث زاویه‌دار شدن حالب شود؛ این امر به نوبه خود زمینه را برای ابتلا به سنگ و عفونت و متعاقباً نارسایی حاد کلیه فراهم می‌آورد.

عموماً اعضای دیگر نیز درگیر هستند. یک سوم از بیماران مبتلا به کلیه‌های پلی‌کیستیک، همزمان دارای کیست‌های کبدی بدون علامت هستند. درگیری کبد در زنان شایع‌تر و شدیدتر است، و بیماری کبدی پلی‌کیستیک شدید تقریباً منحصراً در زنان مولتی‌پار دیده می‌شود (Zhou, ۲۰۱۵). نزدیک به ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به بیماری کلیه پلی‌کیستیک به دنبال پاره شدن *

| جدول ۳-۵. الگوهای گلومرولونفریت بالینی |
|---|
| سندرم‌های نفریتیک حاد: پس از استرپتوکوکی، اندوکاردیت عفونی، SLE، بیماری ضد غشای پایه گلومرولی، IgA نفروپاتی، واسکولیت‌های ANCA، پورپورای هنوخ شوئن لاین، کرایوگلوبولینمی، گلومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو و مزانژیو پرولیفراتیو |
| سندرم‌های ریوی-کلیوی: گودپاسچر، واسکولیت‌های ANCA، پورپورای هنوخ شوئن لاین، کرایوگلوبولینمی |
| سندرم‌های نفریتیک: بیماری تغییر ناچیز، گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال، گلومرولونفریت ممبرانو، دیابت، آمیلوئیدوز، غیره |
| سندرم‌های غشای پایه: بیماری anti-GBM، غیره |
| سندرم‌های گلومرولی عروقی: آنرواسکلروز، هیپرتانسیون مزمن، بیماری سیکل سل، میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوز دهنده، سندرم آنتی‌بادی ضد سفلیتید، واسکولیت‌های ANCA، غیره |
| سندرم‌های مرتبط با بیماری‌های عفونی: پس از استرپتوکوکی، اندوکاردیت عفونی، HIV، HBV، HCV، سیفلیس، غیره |
| ANCA: آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل؛ anti-GBM: ضد غشای پایه گلومرولی؛ HBV: ویروس هپاتیت B؛ HCV: ویروس هپاتیت C؛ HIV: ویروس نقص ایمنی انسان؛ IgA: ایمونوگلوبولین A؛ SLE: لوپوس اریتماتوسیستمیک |

شایع‌ترین شکل گلومرولونفریت حاد در دنیا است (Wyatt، ۲۰۱۳). شکل ایزوله به صورت اسپرادیک رخ می‌دهد و شکل سیستمیک آن ممکن است با پورپورای هنوخ شوئن لاین مرتبط باشد (Donadio، ۲۰۰۲). نفریت ایزوله می‌تواند ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد غشای پایه گلومرولی (GBM) باشد. همچنین ممکن است ریه‌ها درگیر شوند و به صورت سندرم ریوی - کلیوی با خونریزی آلوئولی ظاهر کند که سندرم گودپاسچر نامیده می‌شود (Friend، ۲۰۱۵؛ Huser، ۲۰۱۵).

بارداری

افتراق سندرم‌های نفریتیک حاد طی بارداری از پره‌اکلامپسی شدید یا اکلامپسی دشوار است (Cabiddu، ۲۰۱۶). یک مثال، شعله‌ور شدن لوپوس اریتماتوسیستمیک در نیمه دوم بارداری است (Bramham، ۲۰۱۲؛ Zhao، ۲۰۱۳). در برخی موارد انجام بیوپسی کلیه در تعیین اتیولوژی و همچنین هدایت درمان ضروری است (Lindheimer، ۲۰۰۶؛ Ramin، ۲۰۰۶). گلومرولونفریت حاد، صرف نظر از اتیولوژی زمینه‌ای، دارای آثاری عمیق بر روی باروری است. Packham و همکاران وی (۱۹۸۹)، ۳۹۵ مورد بارداری در ۲۳۸ زن مبتلا به گلومرولونفریت اولیه - که بیماری آنها پیش از بارداری تشخیص داده بود - مورد بررسی قرار دادند. شایع‌ترین ضایعاتی که در بیوپسی مشاهده

اسب‌های گلومرولی را براساس الگوهای بالینی به ۶ سندرم تقسیم‌بندی کردند (جدول ۳-۵). در هر یک از گروه‌های مذکور، اختلالاتی وجود دارند که در زنان جوان دیده می‌شوند و بدین ترتیب ممکن است وقوع آنها در اثر بارداری تسریع شود و یا طی بارداری برای اولین بار تظاهر کنند.

■ سندرم‌های نفریتیک حاد

علل متعددی می‌توانند موجب گلومرولونفریت حاد شوند (جدول ۳-۵). گلومرولونفریت حاد با هیپرتانسیون، هماچوری، کاست گلبول‌های قرمز، پیوری و پروتئینوری تظاهر می‌یابد. درجات متغیری از نارسایی کلیه و احتباس آب و املاح نیز وجود دارد؛ احتباس آب و املاح موجب بروز ادم، هیپرتانسیون و احتقان گردش خون می‌گردد (Lewis، ۲۰۱۵). پیش‌آگهی و درمان سندرم نفریتیک به اتیولوژی آن بستگی دارد. برخی به خودی خود و یا با درمان بهبود می‌یابند. با این حال، در برخی از بیماران گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده به مراحل انتهایی نارسایی کلیه می‌انجامد، در حالی که در سایرین گلومرولونفریت مزمن با بیماری کلیوی با سرعت پیشرفت آهسته ایجاد می‌شود.

نفریت لوپوسی که قبل از بارداری شناسایی شده باشد، با احتمال ۵۰ درصد در طول بارداری شعله‌ور می‌شود (Koh، ۲۰۱۵). IgA نفروپاتی که بیماری برگر نیز نامیده می‌شود،

اینکه امکان بروز ترومبوزهای شریانی و وریدی هر دو وجود دارد، اما ترومبوز ورید کلیوی از همه نگران‌کننده‌تر است. ارزش درمان ضد انعقاد پروفیلاکتیک مشخص نیست. برخی از موارد نفروز ناشی از بیماری گلوامرولی اولیه به گلوکوکورتیکوئیدها یا سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی یا داروهای سیتوتوکسیک پاسخ می‌دهند. در اکثر این موارد که ناشی از عفونت یا دارو هستند، پروتئینوری با اصلاح اختلال زمینه‌ای برطرف می‌شود.

بارداری

پیامدهای مادری و پری‌ناتال در زنان مبتلا به سندرم نفروتیک به علت زمینه‌ای و شدت آن بستگی دارد که می‌بایست هر زمان ممکن باشد بررسی شوند. بیوپسی کلیه جهت تعیین وجود اتیولوژی پاسخ‌دهنده به درمان اندیکاسیون دارد. نیمی از زنان مبتلا به پروتئینوری نفروتیک، میزان دفع پروتئین در دوران بارداری افزایش می‌یابد (Packham, ۱۹۸۹). در زنان مبتلا به نفروز بستری در بیمارستان پارک‌لند، به گزارش ما در دوسوم موارد میزان دفع پروتئین، از ۳ گرم در روز تجاوز می‌نماید (Stettler, ۱۹۹۲). با این حال، در زنان بارداری که عملکرد کلیه به نحو قابل توجهی کاهش نیافته باشد، عموماً میزان فیلتراسیون گلوامرولی افزایش می‌یابد (Cunningham, ۱۹۹۰).

درمان ادم طی بارداری می‌تواند بسیار چالش‌برانگیز باشد، چرا که به دلیل فشار هیدروستاتیک افزایش‌یافته اندام‌های تحتانی تشدید می‌شود. ادم شدید فرج (Vulva) ممکن است در برخی زنان رخ دهد. ادم شدید فرج مرتبط با سندرم نفروتیک ناشی از سیفلیس ثانویه در تصویر ۳-۵۳ مشاهده می‌شود. مشکل دیگر این است که تقریباً نیمی از این زنان به هیپرتانسیون مزمن مبتلا هستند که نیازمند درمان می‌باشد. در این بیماران و همچنین زنانی که قبلاً فشارخون طبیعی داشته‌اند، پره‌اکلامپسی شایع بوده و اغلب در اوایل بارداری رخ می‌دهد.

پیامد بارداری در اکثر زنان مبتلا به سندرم‌های نفروتیک که دچار نارسایی کلیه یا هیپرتانسیون شدید نیستند، موفقیت‌آمیز است. برعکس، در صورت وجود نارسایی کلیه، هیپرتانسیون متوسط تا شدید (یا هر دو)، پیش‌آگهی بسیار بدتر است. تجربیات ما بر روی ۶۵ بارداری در بیمارستان پارک‌لند نشان می‌دهند که

شدند، عبارت بودند از گلوامرولونفریت غشایی، گلوامرولونفریت IgA و گلوامرولونفریت مزانژریال منتشر. علی‌رغم اینکه عملکرد کلیوی در اکثر این زنان طبیعی بود، اما نیمی دچار پرفشاری خون شدند، یک چهارم زایمان پره‌ترم داشتند و میزان مرگ‌ومیر پری‌ناتال پس از هفته ۲۸ بارداری، ۸۰ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ بارداری بود. همان‌طور که انتظار می‌رفت، بدترین پیامدهای پری‌ناتال در کسانی مشاهده شد که دچار اختلال عملکرد کلیه، هیپرتانسیون شدید یا زودرس و پروتئینوری نفروتیک بودند.

نتایج مشابهی نیز در بارداری‌های زنان مبتلا به IgA نفروپاتی گزارش شده است. Lindheimer و همکاران (۲۰۰۰) با بررسی بیش از ۳۰۰ مورد بارداری به این نتیجه رسیدند که نتایج بارداری با شدت نارسایی کلیه و هیپرتانسیون مرتبط است. Liu و همکاران (۲۰۱۴) به نتایج مشابهی رسیدند.

■ سندرم‌های نفروتیک

پروتئینوری شدید، نماد سندرم‌های نفروتیک است که ممکن است در اثر اختلالات متعدد اولیه و ثانویه کلیه رخ دهد. این اختلالات با ایجاد آسیب ایمونولوژیک یا توکسیک و تجزیه دیواره مویرگ‌های گلوامرول سبب فیلتراسیون بیش از حد پروتئین‌های پلاسما می‌شوند. این سندرم علاوه بر دفع سنگین پروتئین در ادرار با هیپوآلبومینمی، هیپرکلسترولمی و ادم مشخص می‌شود. اغلب هیپرتانسیون وجود دارد و نهایتاً به همراه نفروتوکسیسیته ناشی از آلبومین، نارسایی کلیه رخ می‌دهد. برخی از علل شایع‌تر سندرم نفروتیک عبارتند از بیماری تغییرناپذیر (۱۵-۱۰ درصد)، گلوامرولواسکروز فوکال سگمنتال (۳۵ درصد)، گلوامرولونفریت غشایی (۳۰ درصد)، و نفروپاتی دیابتی. در اکثر موارد در بیوپسی کلیه اختلالات میکروسکوپی دیده می‌شوند که به هدایت درمان که به اتیولوژی بستگی دارد کمک می‌کند (Chen, ۲۰۱۵; Lo, ۲۰۱۴). ادم به خصوص طی بارداری مشکل‌آفرین است. استفاده از مقادیر طبیعی از پروتئین رژیم غذایی با ارزش بیولوژیک بالا توصیه می‌شود؛ رژیم‌های غذایی با پروتئین بالا پروتئینوری را افزایش می‌دهند. میزان بروز ترومبوآمبولی افزایش می‌یابد و بسته به شدت هیپرتانسیون، پروتئینوری و نارسایی کلیه متغیر است (Stratta, ۲۰۰۶). با وجود

گزارش نمودند که کوتاه‌ترین میزان بقای کلیه پس از زایمان، مربوط به زنانی است که سطح سرمی کراتینین آنها بیش از $1/4 \text{ g/dL}$ بوده یا میزان دفع پروتئین آنها در ۲۴ ساعت، از ۱ گرم بیشتر باشد.

بیماری مزمن کلیه

این اصطلاح نوعی فرآیند پاتوفیزیولوژیک است که به سوی مراحل نهایی بیماری کلیوی پیشرفت می‌کند. مؤسسه ملی کلیه ۶ مرحله از بیماری مزمن کلیه را براساس کاهش GFR توصیف می‌کند که از مرحله ۰ ($\text{GFR} > 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$) تا مرحله ۵ ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$) می‌باشد. بیماری‌های مختلفی سبب افت پیشرونده عملکرد کلیه می‌شوند و بسیاری ناشی از یکی از بیماری‌های گلوMERولی هستند که پیش‌تر بحث شد. بیماری‌هایی که غالباً به بیماری مرحله نهایی نیازمند دیالیز و پیوند کلیه می‌انجامند و درصد حدود شیوع آنها عبارتند از: دیابت، ۳۵ درصد؛ هیپرتانسیون، ۲۵ درصد؛ گلوMERولونفریت، ۲۰ درصد؛ و بیماری کلیه پلی‌کیستیک، ۱۵ درصد (Abboud, ۲۰۱۰؛ Bargman, ۲۰۱۵).

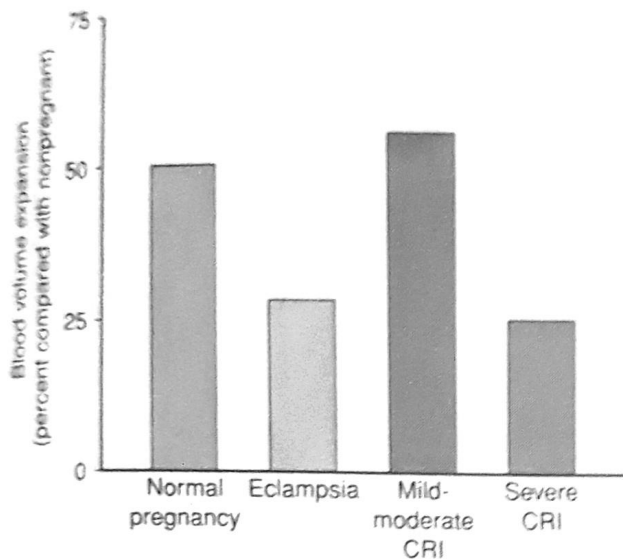
در اکثر زنان جوان مبتلا به این بیماری‌ها، عموماً قدری پروتئینوری، نارسایی کلیوی یا هر دو وجود دارد. در زمان ارائه مشاوره پیرامون باروری و پیامد بارداری، تعیین درجه اختلال عملکرد کلیه و هیپرتانسیون همراه، حائز اهمیت است. به‌طورکلی، پیامد موفقیت‌آمیز بارداری ممکن است بیشتر به این دو عامل بستگی داشته باشد تا بیماری زمینه‌ای موجود. پیش‌آگهی کلی افراد را می‌توان با تقسیم‌بندی آنها در گروه‌هایی قراردادی (برحسب عملکرد کلیه) برآورد نمود (Davison, ۲۰۱۱). این گروه‌ها عبارتند از: عدم وجود اختلال یا اختلال خفیف (زمانی که کراتینین سرم زیر $1/5 \text{ mg/dL}$ باشد)؛ اختلال متوسط (زمانی که کراتینین سرم بین $1/5$ تا $3/0 \text{ mg/dL}$ باشد)؛ و نارسایی شدید کلیه (زمانی که سطح کراتینین سرم از $3/0 \text{ mg/dL}$ بیشتر باشد). با وجود اینکه برخی از محققین استفاده از طبقه‌بندی مؤسسه ملی کلیه را پیشنهاد کرده‌اند، سایرین استفاده از طبقه‌بندی‌های قدیمی‌تر را توصیه می‌کنند (Davison,



تصویر ۳-۵۳ ادم شدید فرج (Vulva) در یک زن باردار مبتلا به سندرم نفروتیک ناشی از سیفلیس ثانویه.

اغلب عوارض متعددی در دوران بارداری بروز می‌نمایند (Stettler, ۱۹۹۲). میزان دفع پروتئین به‌طور متوسط ۴ گرم در روز بوده و یک‌سوم از زنان، دچار سندرم نفروتیک کلاسیک بودند. ۷۵ درصد از بیماران، دچار درجاتی از نارسایی کلیه بودند؛ ۴۰ درصد از افراد، دچار هیپرتانسیون مزمن و ۲۵ درصد نیز دچار آنمی پایدار بودند. نکته مهم این‌جاست که نرخ بروز پره‌اکلامپسی و زایمان پره‌ترم به ترتیب ۶۰٪ و ۴۵٪ بود، با صرف نظر از سقط‌ها، از ۵۷ نوزاد، ۵۳ نفر زنده به دنیا آمدند. به گزارش Stratta و همکاران (۲۰۰۶) یک سوم از نوزادان، دچار محدودیت رشد بودند.

زنانی که قبل یا طی بارداری سندرم‌های نفروتیک در آنها تشخیص داده شده باشد، در معرض خطر عواقب سوء جدی طولانی‌مدت قرار دارند (Su, ۲۰۱۷). در زنان تحت مراقبت در بیمارستان پارکلند که در بالا مطرح شد، حداقل ۲۰ درصد زنانی که به مدت ۱۰ سال مورد پیگیری قرار گرفتند، به سوی مراحل انتهایی نارسایی کلیه پیشرفت کردند (Stettler, ۱۹۹۲). Chen و همکاران وی (۲۰۰۱) گزارش کردند از ۱۵ زنی که در دوران بارداری به علت سندرم نفروتیک تحت بیوپسی کلیه قرار گرفته بودند، با گذشت ۲ سال پس از زایمان، سه نفر جان خود را از دست دادند، سه نفر دچار نارسایی مزمن کلیه شدند و دو نفر نیز به ESRD دچار گردیدند. Imbasciati و همکاران وی (۲۰۰۷)



تصویر ۴-۵۳ مقایسه میزان افزایش حجم خون در ۴۴ زن باردار سالم ترم و ۲۹ زن باردار مبتلا به اکلآمپسی؛ از این ۲۹ نفر، ۱۰ نفر دچار نارسایی کلیوی مزمن متوسط (کراتینین سرم بین ۱/۵ تا ۲/۹ mg/dL) و ۴ نفر دچار نارسایی کلیوی مزمن شدید ($Cr \geq 3 \text{ mg/dL}$) بودند.

مبتلا به اشکال خفیف تا متوسط اختلال عملکرد کلیه، نرمال بوده و به طور متوسط حدود ۵۵ درصد است. این میزان در زنان مبتلا به نارسایی شدید کلیه تنها ۲۵ درصد است؛ از این حیث، مشابه افزایش غلظت خون زنان مبتلا به اکلآمپسی هستند. علاوه بر این، این زنان به دلیل بیماری درونزاد کلیه، درجات متغیری از آنمی مزمن دارند.

بیماری کلیه همراه با حفظ عملکرد

در برخی زنان علی‌رغم اینکه بیماری گلوMERولی هنوز سبب ایجاد اختلال عملکرد کلیوی نشده است، هم‌چنان میزان بروز عوارض حاملگی افزایش می‌یابد. همان‌گونه که در جدول ۴-۵۳ نشان داده شده است شیوع این عوارض در مقایسه با کوهورت زنان مبتلا به نارسایی کلیوی متوسط و شدید کمتر است، دو مطالعه این امر را نشان می‌دهند. در یک مطالعه، Surian و همکاران وی (۱۹۸۴) با بررسی ۱۲۳ مورد حاملگی در زنانی که بیماری گلوMERولی آنها با بیوپسی به اثبات رسیده بود، دریافتند که تنها

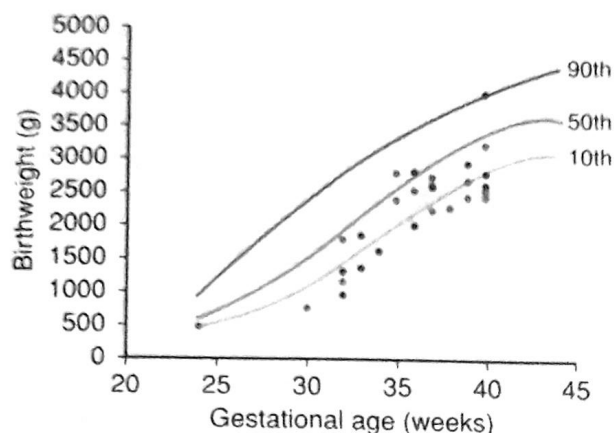
۲۰۱۱ (Pascual ۲۰۱۰، ۲۰۱۱)، بنابراین، متخصص زنان و زایمان می‌بایست با هر دو آشنا باشد.

■ بارداری و بیماری مزمن کلیه

اکثر زنان مبتلا به بیماری مزمن کلیه، دچار نارسایی نسبتاً خفیف کلیه هستند؛ شدت هیپرتانسیون و میزان نارسایی کلیه، عوامل پیشگویی کننده پیامد بارداری هستند. بیماری کلیه به همراه بیماری همزمان ثانویه به اختلالات سیستمیک نظیر دیابت یا لوپوس اریتماتوی سیستمیک، پیش‌آگهی را بدتر می‌کنند (Dawson ۲۰۱۱، Kohn ۲۰۱۵). علی‌رغم نرخ بالای بروز هیپرتانسیون و پره‌اکلامپسی، زایمان پره‌ترم، محدودیت رشد نورباتان و سایر مشکلات در زنان مبتلا به بیماری مزمن کلیه (Kendrick ۲۰۱۵)، کارگروه ملی آموزش در مورد فشارخون بالا (۲۰۰۰) به این نتیجه رسیده است که ظرف دهه ۱۹۸۵ پیش‌آگهی پیامد بارداری اساساً بهبود یافته است. این امر متعاقباً در بررسی‌های متعدد مورد تأیید قرار گرفته است (Hladunewich ۲۰۱۶a، Nevis ۲۰۱۱، Ramin ۲۰۰۶).

از دست رفتن بافت کلیه با اتساع جبرانی عروق داخل کلیه و هیپرتروپی نفرون‌های باقیمانده همراه است. هیپوپرفیوژن و هیپرفیلتراسیون حاصله نهایتاً به نفرون‌های باقی‌مانده آسیب وارد می‌کند و سبب نفرواسکلروز و افت عملکرد کلیه می‌شود. در نارسایی خفیف کلیه، حاملگی باعث افزایش بیش از پیش جریان پلاسمایی کلیه و فیلتراسیون گلوMERولی می‌شود (Baylis ۲۰۰۳، Hlad ۲۰۱۲). در درجات پیشرفته‌تر اختلال عملکرد کلیه، جریان پلاسمایی افزایش یافته دچار کاهش شد و یا از بین می‌رود. به عنوان مثال، در یک مطالعه تنها در نیمی از زنان باردار مبتلا به نارسایی متوسط کلیه، فیلتراسیون گلوMERولی افزایش می‌یابد؛ در افراد مبتلا به فرم شدید بیماری، هیچ افزایشی دیده نمی‌شود (Cunningham ۱۹۹۰).

نکته مهم این است که نارسایی مزمن کلیه، هیپرولمی طبیعی ناشی از بارداری را نیز مختل می‌کند. میزان افزایش حجم خون در دوران بارداری، به شدت بیماری بستگی داشت و با غلظت کراتینین سرم ارتباط دارد. همان‌گونه که در تصویر ۴-۵۳ مشاهده می‌کنید، هیپرولمی ناشی از بارداری در زنان



تصویر ۵-۵۳ صدک‌های وزن هنگام تولد نوزادان متولد شده از ۲۹ زن مبتلا به نارسایی خفیف تا متوسط کلیه (کراتینین سرمی ۱/۴ تا ۲/۴ mg/dL) (نقاط تیره) و نارسایی شدید کلیه (کراتینین سرمی ۲/۵ mg/dL و بالاتر) (نقاط قرمز).

به‌طور کلی، پیامدهای نامطلوب حاملگی، با شدت اختلال عملکرد کلیه ارتباط مستقیم دارند. پیامدهای زنان مبتلا به نارسایی متوسط کلیه، تفاوتی با پیامدهای زنان مبتلا به نارسایی شدید کلیه ندارد (جدول ۵-۵۳). Piccoli و همکاران (۲۰۱۰a) ۹۱ بارداری عارضه‌دار شده در اثر مرحله ۱ بیماری مزمن کلیه را توصیف کردند. عمدتاً در اثر هیپرتانسیون، ۳۳ درصد از زنان زایمان پره‌ترم داشته و ۱۳ درصد محدودیت رشد جنینی داشتند. Alsuwaida و همکاران (۲۰۱۱) مشاهدات مشابهی داشتند. سایر محققین نیز بارداری‌های عارضه‌دار شده توسط نارسایی متوسط یا شدید کلیه را گزارش کرده‌اند (Cunningham, ۱۹۹۰; Imbasciati, Zhang, ۲۰۱۵) علی‌رغم نرخ بالای بروز هیپرتانسیون مزمن، آنمی، پره‌اکلامپسی، زایمان پره‌ترم و محدودیت رشد جنین، پیامدهای پری‌ناتال عموماً خوب بودند. همان‌گونه که در تصویر ۵-۵۳ مشاهده می‌کنید، رشد جنین (به‌طور کلی) مختل می‌گردد؛ میزان اختلال رشد جنین با شدت اختلال عملکرد کلیه در ارتباط است.

■ درمان

مراقبت پره‌ناتال در زنان مبتلا به بیماری مزمن کلیه جوانب مهمی دارد. پایش متداول فشارخون اهمیت دارد و سطوح

جدول ۴-۵۳ عوارض ناشی از بیماری مزمن کلیه در دوران بارداری

| عارضه | نارسایی کلیوی | | |
|-------------------------|---------------|--------------|----------------|
| | شدید | متوسط و شدید | عملکرد حفظ شده |
| هیپرتانسیون مزمن | ۵۰ | ۳۰-۷۰ | ۲۵ |
| هیپرتانسیون بارداری | ۷۵ | ۳۰-۵۰ | ۲۰-۵۰ |
| شدید اختلال عملکرد کلیه | ۲۶-۳۵ | ۲۰-۴۳ | ۸-۱۵ |
| اختلال عملکرد دائمی | ۳۵ | ۱۰-۲۰ | ۴-۵ |
| زایمان پره‌ترم | ۷۳-۸۹ | ۳۰-۶۰ | ۷ |
| محدودیت رشد جنین | ۵۷ | ۳۰-۳۸ | ۸-۱۴ |
| مرگ‌ومیر پری‌ناتال | ۰ | ۴-۷ | ۵-۱۴ |

معدودی از آنها دچار اختلال عملکرد کلیه هستند. ۴۰ درصد از این افراد، دچار عوارض مامایی، کلیوی یا هر دو شدند. در مطالعه‌ای دیگر Packham و همکاران وی (۱۹۸۹)، ۳۹۵ مورد حاملگی را در زنان مبتلا به گلوMERULONFRIT با حداقل نارسایی کلیه، مورد بررسی قرار دادند. در دوران بارداری، ۱۵ درصد از بیماران، دچار اختلال عملکرد کلیه شدند و در ۶۰ درصد نیز پروتئینوری شدید گردید (Peckham, ۱۹۸۹). با آن که تنها ۱۲ درصد از بیماران، پیش از بارداری دچار هیپرتانسیون بودند، اما بیش از ۵۰ درصد از افراد، دچار هیپرتانسیون حاملگی گردیدند. نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال ۱۴۰ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ بارداری بود، اما حتی بدون هیپرتانسیون با شروع زودرس یا شدید یا پروتئینوری طیف نفروتیک، این میزان ۵۰ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ بارداری بود. نکته مهم این است که در ۵ درصد موارد، نارسایی کلیه تشدیدشونده، دائمی بود.

نارسایی مزمن کلیه

همان‌طور که ذکر شد، نرخ بروز عوارض بارداری در آن دسته از زنان مبتلا به بیماری مزمن کلیه که دچار نارسایی کلیوی هستند، بالاتر از کسانی است که عملکرد کلیه آنها حفظ شده است.

جدول ۵-۵۳. پیامدهای بارداری در ۱۵۶ زن که در دوران بارداری تحت دیالیز قرار گرفته‌اند

| مطالعه (سال) | بارداری‌ها | | | نتایج بارداری | | |
|--------------------|------------|---------------|--------------------|-----------------|------------|--------------------|
| | تعداد | زایمان (هفته) | وزن هنگام تولد (g) | فشارخون بالا | هیدرامنیوس | مرگ و میر |
| | | | | | پری‌ناتال | میزان بقای نوزادان |
| Chao (۲۰۰۲) | ۱۳ | ۳۲ | ۱۵۴۰ | ۷۲ | ۴۶ | ۳۱ |
| Tan (۲۰۰۶) | ۱۱ | ۳۱ | ۱۳۹۰ | ۳۶ | ۱۸ | ۱۸ |
| Chou (۲۰۰۸) | ۱۳ | ۳۱ | ۱۵۱۰ | ۵۷ | ۷۱ | ۵۰ |
| Luders (۲۰۱۰) | ۵۲ | ۳۳ | ۱۵۵۵ | ۶۷ | ۴۰ | ۱۳ |
| Shahir (۲۰۱۳) | ۱۳ | NS | ۲۱۳۰ | ۱۹ ^a | ۱۴ | ۲۲ |
| Jesudason (۲۰۱۴) | ۷۷ | ۳۴ | ۱۷۵۰ | NS | NS | ۲۰ |
| مقدار متوسط تخمینی | ۱۷۹ | ~۳۲ | ~۱۶۰۰ | ~۵۰ | ~۴۴ | ~۲۵ |

a: تنها پره‌اکلامپسی

NS: بیان نشده است.

کراتینین سرم و دفع پروتئین ۲۴ ساعته اندازه‌گیری می‌شوند. باکتریوری جهت کاهش خطر پیلونفریت و از بین رفتن بیشتر نفرون‌ها می‌بایست درمان شود. رژیم‌های همراه با محدودیت پروتئین توصیه نمی‌شوند (Lindheimer، ۲۰۰۰؛ Jim، ۲۰۱۶). کم‌خونی ناشی از نارسایی مزمن کلیه به اریتروپویتین پاسخ می‌دهد؛ با این حال فشارخون بالا یکی از اثرات جانبی اثبات شدهٔ اریتروپویتین است. سونوگرافی سریال جهت بررسی رشد جنین انجام می‌شود. افتراق میان هیپرتانسیون در حال تشدید و پره‌اکلامپسی سوار شده مشکل‌زا است. داده‌های ابتدایی نشان می‌دهند که بیومارکرهاي آنژیوتنیک فاکتور رشد جفتی (PIGF) و گیرنده محلول آن (sFlt-1) در افتراق هیپرتانسیون مزمن از هیپرتانسیون بارداری مفید هستند. این امر در فصل ۴۰ مورد بحث قرار گرفته است.

■ تأثیرات طولانی‌مدت

در برخی زنان بارداری، سیر بیماری مزمن کلیه را شتاب می‌بخشد. از لحاظ نظری، افزایش خونرسانی به کلیه و افزایش فشارخون گلوامرولی می‌تواند باعث تسریع نفرواسکلروز شوند.

(Baylis، ۲۰۰۳، Helal، ۲۰۱۲). زنان مبتلا به نارسایی شدید کلیه بیشتر مستعد هستند. در زنان مبتلا به اشکال شدید نارسایی مزمن کلیه، بارداری می‌تواند عملکرد کلیوی را بدتر کند (Abe، ۱۹۹۱؛ Jones، ۱۹۹۶). به عنوان مثال، Jungers و همکاران وی (۱۹۹۵) با بررسی ۳۶۰ زن مبتلا به گلوامرولونفریت مزمن که اکثراً دارای عملکرد کلیوی طبیعی بودند، دریافتند که اثرات نامطلوب بارداری در درازمدت ناچیز است. Jonse و Hayslett (۱۹۹۶) گزارش کردند که یک سال پس از بارداری، ۱۰ درصد زنان دچار مرحله انتهایی نارسایی کلیه (مرحله ۵ بیماری مزمن کلیه) شدند. در مطالعه‌ای که در بیمارستان پارکلند انجام شد، به این نتیجه رسیدیم که ۲۰ درصد زنان باردار دچار نارسایی متوسط تا شدید پس از به طور متوسط ۴ سال دچار مرحله انتهایی نارسایی کلیه شدند (Cunningham، ۱۹۹۰). یافته‌های مشابهی در زنانی که به طور میانه ۳ سال مورد پیگیری قرار گرفته بودند توسط Imbasciati و همکاران (۲۰۰۷) توصیف شده است. در این زمان، بیماری مرحله نهایی در ۳۰ درصد زنانی که کراتینین سرم آنها $\text{mg/dL } 1/4 \leq$ بود و پروتئینوری < 1 گرم در روز * داشتند دیده شد. پروتئینوری مزمن همچنین مارکر بروز نارسایی

کراتینین سرم و دفع پروتئین ۲۴ ساعته اندازه‌گیری می‌شوند. باکتریوری جهت کاهش خطر پیلونفریت و از بین رفتن بیشتر نفرون‌ها می‌بایست درمان شود. رژیم‌های همراه با محدودیت پروتئین توصیه نمی‌شوند (Lindheimer، ۲۰۰۰؛ Jim، ۲۰۱۶). کم‌خونی ناشی از نارسایی مزمن کلیه به اریتروپویتین پاسخ می‌دهد؛ با این حال فشارخون بالا یکی از اثرات جانبی اثبات شدهٔ اریتروپویتین است. سونوگرافی سریال جهت بررسی رشد جنین انجام می‌شود. افتراق میان هیپرتانسیون در حال تشدید و پره‌اکلامپسی سوار شده مشکل‌زا است. داده‌های ابتدایی نشان می‌دهند که بیومارکرهاي آنژیوتنیک فاکتور رشد جفتی (PIGF) و گیرنده محلول آن (sFlt-1) در افتراق هیپرتانسیون مزمن از هیپرتانسیون بارداری مفید هستند. این امر در فصل ۴۰ مورد بحث قرار گرفته است.

■ تأثیرات طولانی‌مدت

در برخی زنان بارداری، سیر بیماری مزمن کلیه را شتاب می‌بخشد. از لحاظ نظری، افزایش خونرسانی به کلیه و افزایش فشارخون گلوامرولی می‌تواند باعث تسریع نفرواسکلروز شوند.

عوارض بارداری شایع‌اند و عبارتند از هیپرتانسیون شدید، دکولمان، نارسایی قلب و سپسیس Piccoli و همکاران (۲۰۱۰b) نتایج گزارش شده در ۹۰ بارداری را در ۷۸ زن مورد بررسی قرار دادند. همان‌طور که در جدول ۵-۵۳ نشان داده شده است، آنها بروز بالای هیپرتانسیون و آنمی مادر، شیرخواران پره‌ترم و با محدودیت رشد، مرده‌زایی و هیدرآمنیوس را گزارش نمودند.

آسیب حاد کلیه

آسیب حاد کلیه (AKI) که قبلاً نارسایی حاد کلیه نامیده می‌شود، امروزه جهت توصیف اختلال ناگهانی عملکرد کلیه به همراه احتباس نیتروژن و سایر مواد زائد که به طور طبیعی توسط کلیه‌ها دفع می‌شوند به کار می‌رود (Waikar, ۲۰۱۵). امروزه از شیوع آسیب حاد کلیه کاسته شده است. به طور مثال، میزان کلی بروز در یک دوره ۶ ساله در Mayo کلینیک ۰/۴ درصد بود (Gurrieri, ۲۰۱۲). این میزان حتی در زنانی که نیاز به دیالیز پیدا می‌کنند کمتر است (۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰ تولد) (Hilderbrand, ۲۰۱۵). اما همچنان مسئول بخش قابل توجهی از موربیدیت مادران است و میزان مرگ‌ومیر در زنانی که به دیالیز حاد نیاز پیدا می‌کنند بیشتر می‌باشد (Kuklina, ۲۰۰۹; Van Hook, ۲۰۱۴). داده‌های چهار مطالعه قدیمی‌تر که بر روی ۲۶۶ زن مبتلا به نارسایی کلیه انجام شده است در دسترس می‌باشد (Drakeley, ۲۰۰۲; Nzerue, ۱۹۹۸; Sibai, ۱۹۹۰; Turney, ۱۹۸۹). تقریباً ۷۰ درصد این زنان پره‌اکلامپسی، ۵۰ درصد خونریزی مامایی و ۳۰ درصد دکولمان داشتند. تقریباً ۲۰ درصد آنها به دیالیز نیاز پیدا کردند و میزان مرگ‌ومیر مادری در این افراد تقریباً ۱۵٪ بود. امروز موارد مامایی آسیب حاد کلیه که نیازمند دیالیز باشد، کمتر شده است. با این حال، ایسکمی حاد کلیه هنوز با پره‌اکلامپسی شدید و خونریزی مرتبط است (Gurrieri, ۲۰۱۲; Jim, ۲۰۱۷). عوامل کمک‌کننده عبارتند از سندرم HELLP^۱ و دکولمان جفت (Audibeot, ۱۹۹۶; Drakeley, ۲۰۰۲). سیتی‌سمی یک بیماری همراه شایع دیگر به ویژه در کشورهای

کلیه در آینده است. در گزارش دیگر از بیمارستان پارکلند، به این نتیجه رسیدیم که ۲۰ درصد زنانی که پروتئینوری مزمن آنها طی بارداری کشف شده بود، پس از چند سال به سوی مرحله انتهایی نارسایی کلیه پیشرفت کردند (Stettler, ۱۹۹۲).

■ دیالیز طی بارداری

اختلال قابل توجه عملکرد کلیه معمولاً با کاهش قدرت باروری همراه است که با درمان مزمن جایگزینی کلیه (همودیالیز یا دیالیز صفاقی) اصلاح می‌شود، (Hladunewich, ۲۰۱۶b; Shahir, ۲۰۱۳). بدیهی است که این بارداری‌ها عارضه‌دار می‌شوند. Chou و همکاران (۲۰۰۸)، در مطالعه ۱۳۱ مورد به این نتیجه رسیدند که میانگین وزن هنگام تولد جنین در زنانی که تحت درمان با دیالیز باردار شده بودند بیشتر از زنانی بود که پیش از شروع دیالیز باردار شده بودند (۱۵۳۰ گرم در مقابل ۱۲۴۵ گرم) (Chou, ۲۰۰۸). این امر همچنین در مورد ۷۷ مورد بارداری گزارش شده؛ صادق بود (Jesudason, ۲۰۱۴). نتایج مشابهی از گزارشات متعدد در جدول ۵-۵۳ نشان داده شده‌اند.

این گزارشات نتایج مشابهی را در مورد همودیالیز یا دیالیز صفاقی نشان داده‌اند. بنابراین، در زنی که تحت هر یک از این روش‌ها درمان می‌شود ادامه آن روش با در نظر گرفتن افزایش تواتر آن منطقی به نظر می‌رسد. در زنی که قبلاً هرگز تحت دیالیز قرار نگرفته است، آستانه شروع طی بارداری نامشخص است. Lindheimer و همکاران (۲۰۰۷a) توصیه می‌کنند درمان زمانی شروع شود که سطح سرمی کراتینین بین ۵ تا ۷mg/dL باشد. از آنجایی که اجتناب از تغییرات ناگهانی حجم که می‌تواند سبب افت فشارخون شوند مهم است، تواتر دیالیز می‌بایست به ۵ تا ۶ بار در هفته افزایش پیدا کند (Reddy, ۲۰۰۷).

Jim و همکاران (۲۰۱۶) توجه به پروتکل‌های خاصی که جایگزینی مواد از دست رفته از طریق دیالیز را نیز شامل می‌شوند توصیه می‌نمایند. دوز مولتی‌ویتامین‌ها ۲ برابر می‌شود و نمک‌های کلسیم و آهن به همراه پروتئین و کالری کافی رژیم غذایی تجویز می‌شوند. آنمی مزمن به کمک اریتروپوئیتین درمان می‌شود. جهت رعایت تغییرات ناشی از بارداری، کلسیم اضافی به همراه بی‌کربنات کمتر به مایع دیالیز افزوده می‌شود.

1- hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet levels

■ پیشگیری

آسیب حاد کلیه در زنان باردار اغلب ناشی از خونریزی به ویژه در ارتباط با پره‌اکلامپسی است. بنابراین، با روش‌های ذیل اغلب می‌توان از نکرورز توبولی حاد پیشگیری نمود:

۱. تزریق سریع و شدید خون در خونریزی‌های حجیم (مانند خونریزی‌های ناشی از دکولمان جفت، جفت سرراهی، پارگی رحم و آتونی رحمی پس از زایمان) (فصل ۴۱):
۲. ختم حاملگی در صورت بروز پره‌اکلامپسی شدید یا اکلامپسی و تزریق خون در صورتی که خونریزی بیش از مقدار متوسط باشد (فصل ۴۰):
۳. نظارت دقیق از حیث وجود نشانه‌های اولیه سندرم سپسیس یا شوک در زنان مبتلا به پیلونفریت، سقط عفونی، کوریوآمینونیت و سپسیس ناشی از سایر عفونت‌های لگنی (فصل ۴۷):

۴. اجتناب از تجویز دیورتیک‌های قوی جهت درمان الیگوری، پیش از آغاز تلاش‌هایی مناسب جهت اطمینان از کفایت برون‌ده قلب در تأمین پرفوزیون کلیه؛

۵. اجتناب از تجویز داروهای تنگ کننده عروق جهت درمان هیپوتانسیون، مگر در مواردی که کاملاً مسجل است که علت هیپوتانسیون، اتساع پاتولوژیک عروق می‌باشد.

امروزه تا حد زیادی از شیوع نارسایی غیرقابل بازگشت ایسکمیک کلیه در اثر نکرورز قشری کلیه کاسته شده است (Frimat, ۲۰۱۶). پیش از گسترش دسترسی به دیالیز، نارسایی قشری کلیه در قریب به یک چهارم از موارد زایمانی نارسایی کلیه روی می‌داد (Grünfeld, ۱۹۸۷; Turney, ۱۹۸۹). این اختلال اغلب به دنبال دکولمان جفت، پره‌اکلامپسی-اکلامپسی و شوک‌های ناشی از اندوتوکسین روی می‌داد. این اختلال زمانی در همراهی با سقط عفونی شایع بود، اما امروزه در این کشور علتی نادر محسوب می‌شود (Lim, ۲۰۱۱; Srinil, ۲۰۱۱). از لحاظ بافت‌شناسی، به نظر می‌رسد این ضایعه، ناشی از ترومبوز بخش‌هایی از سیستم عروقی کلیه باشد. ضایعات ممکن است کانونی، لکه‌ای (patchy)، به هم پیوسته (confluent) یا بزرگ و واضح (gross) باشند. از لحاظ بالینی، نکرورز قشری کلیه در سایر

فقر می‌باشد (Acharya, ۲۰۱۳; Srinil, ۲۰۱۱; Zeeman, ۲۰۰۳). آسیب حاد کلیه در زنان مبتلا به کبد چرب حاد حاملگی نیز شایع است (Sibai, ۲۰۰۷; Nelson و همکاران, ۲۰۱۳) درجاتی از نارسایی کلیه را در تقریباً همه ۵۲ زنی که در بیمارستان پارکلند تحت مراقبت بودند گزارش کردند. زن دیگری در بیمارستان پارکلند در اثر دهیدراتاسیون ناشی از استفراغ شدید حاملگی (hyperemesis gravidarum) در ۱۵ هفتگی دچار آسیب حاد کلیه شد (Hill, ۲۰۰۲). علل دیگری که به تفصیل در فصل ۵۶ مورد بحث قرار می‌گیرند عبارتند از میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوز دهنده (Balofsky, ۲۰۱۶; Ganesan, ۲۰۱۱) (فصل ۵۶).

■ تشخیص و درمان

در اکثر زنان، نارسایی کلیوی، پس از زایمان بروز نموده و از این رو طی درمان، نیازی به رعایت ملاحظات جنینی وجود ندارد. افزایش حاد سطح کراتینین سرم عموماً از ایسکمی کلیه است. الیگوری یکی از نشانه‌های مهم اختلال حاد عملکرد کلیه است. در موارد زایمانی عموماً هم عوامل پیش کلیوی^۱ دخیل هستند و هم عوامل داخل کلیوی^۲. به عنوان مثال، در موارد دکولمان کامل جفت، هیپوولمی شدید ناشی از خونریزی حجیم شایع است و پره‌اکلامپسی که متداولاً با آن همراه است سبب ایسکمی کلیه می‌شود. علاوه بر این، اختلال انعقاد داخل وریدی منتشر نیز ممکن است رخ دهد.

در صورت وجود ازوتمی آشکار یا پایدار ماندن الیگوری شدید، بایستی پیش از تشدید قابل توجه وضعیت فرد، هموفیلتراسیون یا دیالیز آغاز گردد مقادیر همودینامیک به حالت طبیعی رسانیده می‌شوند. تنظیم دوز داروها ضروری است و سولفات منیزیم، مواد کمتر است یددار، آمینوگلیکوزیدها، و داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) نمونه‌های برجسته‌ای هستند (Waikar, ۲۰۱۵). به نظر می‌رسد که دیالیز زودرس می‌تواند نرخ مرگومیر را به نحو قابل توجهی کاهش داده و میزان بازگشت عملکرد کلیه را افزایش دهد. با گذشت زمان، عملکرد کلیه عموماً به وضعیت نرمال یا نزدیک به نرمال باز می‌گردد.

ساعت برقرار شده و کراتینین سرم سریعاً به حد طبیعی بازگشت. Gingell و Eckford (۱۹۹۱)، ۱۰ زن را توصیف نمودند که در آنها انسداد حالب، از طریق استنتگذاری مرتفع شده بود. استنت‌ها به طور متوسط به مدت ۱۵/۵ هفته در محل خود باقی مانده و ۴ تا ۶ هفته پس از زایمان خارج گردیدند. بررسی‌های دیگر نیز به نتایج مشابهی رسیده‌اند (Sadan, ۱۹۹۴; Satin, ۱۹۹۳). انسداد نسبی حالب ممکن است با احتباس مایعات و هیپرتانسیون قابل توجه همراه باشد. با برطرف شدن اروپاتی انسدادی، دیورز برقرار شده و هیپرتانسیون از بین می‌رود. طبق تجربیات ما، احتمال این انسداد در زنانی که دارای سابقه عمل جراحی مجاری ادراری به دلیل ریفلاکس هستند، بیشتر است.

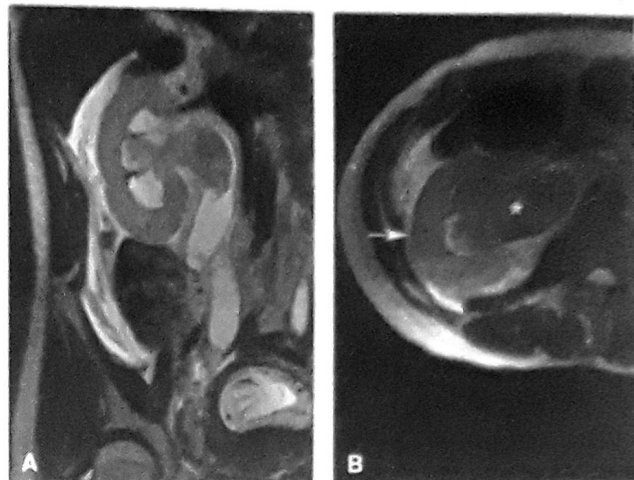
ضایعات مجاری تناسلی تحتانی

■ دیورتیکول پیشابراه

به نظر می‌رسد این نوع دیورتیکول که با شیوع کمی بارداری را عارضه‌دار می‌کند از یک آبسه در حال بزرگ شدن غدد پارایورتال که به داخل لومن پیشابراه پاره می‌شود منشأ می‌گیرد. با از بین رفتن عفونت، ساک دیورتیکولی باقی‌مانده متسع و دهانه آن به داخل پیشابراه باقی می‌مانند. تجمع ادرار و ریزش قطره قطره آن از ساک، درد، توده قابل لمس و عفونت‌های ادراری راجعه، از جمله یافته‌های مرتبط هستند. به طور کلی، دیورتیکول به صورت انتظاری طی بارداری درمان می‌شود. ندرتاً درناژ یا جراحی لازم است (Iyer, ۲۰۱۳). در صورت لزوم بررسی بیشتر قبل از زایمان، تصویربرداری MR به دلیل رزولوشن بهتر بافت نرم و توانایی نشان دادن دیورتیکول‌های کمپلکس روش ارجح می‌باشد (Dwarkaning, ۲۰۱۱; Pathi, ۲۰۱۳).

■ فیستول‌های مجرای تناسلی

فیستول‌هایی که طی بارداری کشف می‌شوند به احتمال زیاد از قبل وجود داشته‌اند، اما در موارد نادری طی بارداری شکل می‌گیرند. در کشورهای توسعه‌یافته، فیستول مثانه‌ای - واژنی به دنبال سرکلاژ مک دونالد گزارش شده است (Massengill, ۲۰۱۲; Zanonato, ۲۰۱۵). این فیستول‌ها همچنین ممکن



تصویر ۶-۵۳ A. تصویر رزونانس مغناطیسی در صفحه کروئال یک زن باردار مبتلا به هیدرونفروز یک‌طرفه در اثر انسداد حالب دیده می‌شود. سطح کراتینین سرم 8 mg/dL بود که پس از تعبیه لوله نفروستومی از راه پوست به 0.8 mg/dL کاهش پیدا کرد. B. کلیه چپ (پیکان) و هیدرونفروز آن (ستاره) را می‌توان مجدداً در این تصویر صفحه آگزپال مشاهده کرد.

نارسایی حاد کلیه روی می‌دهد و در مراحل اولیه، امکان افتراق آن از نکروز توبولی حاد وجود ندارد. پیش‌آگهی به وسعت نکروز بستگی دارد. میزان بازگشت عملکرد کلیه متغیر بوده و نهایتاً شکل پایداری از نارسایی کلیه استقرار می‌یابد (Lindheimer, ۲۰۰۷a).

■ نارسایی انسدادی کلیه

به ندرت، افزایش قابل توجه فشاردگی حالب‌های دوطرف توسط رحم بارداری که بسیار بزرگ شده است، باعث انسداد حالب‌ها و نهایتاً بروز ازوتمی و الیگوری شدید می‌گردد. نمونه شدیدی از آن را در تصویر ۶-۵۳ مشاهده کنید. Brandes و همکاران وی (۱۹۹۱)، ۱۳ نفر را که به دنبال اتساع قابل توجه رحم، دچار این حالت شده بودند، مورد بررسی قرار دادند. محققان نامبرده، زنی را با حاملگی دوقلو تشریح نمودند که در هفته ۳۴ بارداری، دچار آنوری شده و سطح سرمی کراتینین وی به $12/2 \text{ mg/dL}$ رسیده بود. پس از آمنیوتومی، جریان ادرار با سرعت ۵۰۰ میلی‌لیتر در

است در زایمان‌های سخت و طولانی که بیشتر در کشورهای فقیر دیده می‌شوند نیز ایجاد کردند (Cowgill، ۲۰۱۵). در این موارد، مجرای تناسلی بین سر جنین و استخوان لگن فشرده می‌شود. فشار مختصر، تأثیر قابل توجهی ندارد اما فشار مداوم سبب نکرور بافتی و شکل‌گیری متعاقب فیستول می‌شود (Wall، ۲۰۱۲). فیستول‌های مثانه‌ای - رحمی که به دنبال زایمان سزارین قبلی شکل گرفته‌اند نیز توصیف شده‌اند (DiMarco، ۲۰۰۶؛ Harfouche، ۲۰۱۴؛ Manjunatha، ۲۰۱۲). ندرتاً ممکن است فیستول مثانه‌ای - سرویکسی به دنبال زایمان سزارین یادر اثر فشرده شدن لبه قدامی سرویکس به سمفیز پوبیس شکل بگیرد (Dudderidge، ۲۰۰۵). نهایتاً فیستول ایلئوسی - رحمی ناشی از تومور فیروئید دیواره خلفی دژنره شده توصیف شده است (Shehata، ۲۰۱۶).

منابع

- Abboud H, Henrich WL: Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 362(1):56, 2010
- Abe S: An overview of pregnancy in women with underlying renal disease. *Am J Kidney Dis* 17:112, 1991
- Acharya A, Santos J, Linde B, et al: Acute kidney injury in pregnancy—current status. *Adv Chronic Kidney Dis* 20:215, 2013
- Airolidi J, Weinstein L: Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 62(2):117, 2007
- Ait Benkaddour Y, Aboulfalah A, Abbassi H: Bladder stone: uncommon cause of mechanical dystocia. *Arch Gynecol Obstet* 274(5):323, 2006
- Aktürk S, Celebi ZK, Erdogan S, et al: Pregnancy after kidney transplant: outcomes, tacrolimus doses, and trough levels. *Transplant Proc* 47(5):1442, 2015
- Al Durailhim H, Ghamdi G, Moussa D, et al: Outcome of 234 pregnancies in 140 renal transplant recipients from five Middle Eastern countries. *Transplantation* 85:840, 2008
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al: A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 87:163, 1996
- Alsuwaida A, Mousa D, Al-Harbi A, et al: Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(12):1432, 2011
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017
- Asrat T, Roossin M, Miller EI: Ultrasonographic detection of ureteral jets in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 178:1194, 1998
- Audibert F, Friedman SA, Frangich AY, et al: Diagnostic criteria for HELLP syndrome: tedious or "helpful"? *Am J Obstet Gynecol* 174:454, 1996
- Balofsky A, Fedarau M: Renal failure in pregnancy. *Crit Care Clin* 32(1):73, 2016
- Banhidy F, Acs N, Puhó EH, et al: Pregnancy complications and birth outcomes of pregnant women with urinary tract infections and related drug treatments. *Scand J Infect Dis* 39:390, 2007
- Banks N, Bryant J, Fischer R, et al: Pregnancy in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Arch Gynecol Obstet* 291(3):705, 2015
- Bargman JM, Skorecki K: Chronic kidney disease. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2015
- Baylis C: Impact of pregnancy on underlying renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 10:31, 2003
- Beck LH, Salant DJ: Tubulointerstitial diseases of the kidney. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2015
- Bogges KA, Benedetti TJ, Raghu G: Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity during pregnancy: a report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 41:367, 1996
- Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, et al: Pregnancy in renal transplant recipients: UK National Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 8(2):290, 2013
- Bramham K, Sob MC, Nelson-Piercy C: Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 21(12):1271, 2012
- Brander R, Fritzsche C: Obstructive acute renal failure by a gravid uterus: a case report and review. *Am J Kidney Dis* 18:398, 1991
- Briggs AC, Freeman RK: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2014
- Brown I, Puntenberg R, Benagiano G: Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies. *Transplantation* 96(3):227, 2013
- Brown MA, Holt JL, Mangos GK, et al: Microscopic hematuria in pregnancy: relevance to pregnancy outcome. *Am J Kidney Dis* 45:667, 2005
- Burke EL, Cox SM, Eberts E, et al: Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 96:753, 2000
- Cabado G, Castellino S, Gernone G, et al: A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol* 29(3):277, 2016
- Casence MR, Cox SM, Mason R, et al: Erythropoietin in pregnancies complicated by pyelonephritis. *Obstet Gynecol* 84:252, 1994
- Chenmaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, et al: Soluble TRAIL in normal pregnancy and acute pyelonephritis: a potential explanation for the susceptibility of pregnant women to microbial products and infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(16):1568, 2013
- Chen AS, Huang JY, Lien R, et al: Pregnancy in women who undergo long-term hemodialysis. *Am J Obstet Gynecol* 187(1):152, 2002
- Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA: Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 5:1178, 1994
- Chen HH, Lin HC, Yeh JC, et al: Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:888, 2001
- Chen TK, Gelber AC, Witter FR, et al: Renal biopsy in the management of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus* 24(2):147-54, 2015
- Choe CY, Ting IW, Lin TH, et al: Pregnancy in patients on chronic dialysis: a single center experience and combined analysis of reported results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136:165, 2008
- Chung SD, Chen YH, Keller JJ, et al: Urinary calculi increased the risk for adverse pregnancy outcomes: a nationwide study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92:169, 2013
- Coccaro LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 65, 2010
- Cowgill KD, Bishop J, Norgaard AK, et al: Obstetric fistula in low-resource countries: an under-valued and under-studied problem—systematic review of its incidence, prevalence, and association with stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 15:193, 2015
- Cox SM, Cunningham FG: Acute focal pyelonephritis (lobar nephronia) complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:510, 1988
- Cox SM, Shelburne P, Mason R, et al: Mechanisms of hemolysis and anemia associated with acute antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 164:587, 1991
- Cruz Lemini MC, Ibarguengoitia Ochoa F, Villanueva Gonzalez MA: Perinatal outcome following renal transplantation. *Int J Gynecol Obstet* 95:76, 2007
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al: Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:453, 1990
- Cunningham FG, Lucas MJ, Hankins GC: Pulmonary injury complicating antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 156:797, 1987
- Cunningham FG, Morris GB, Mickal A: Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. *Obstet Gynecol* 42:112, 1973
- Cushman GC: Nephrolithiasis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2015
- Czaja CA, Rutledge BN, Cleary PA, et al: Urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus: survey of female participants in the epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *J Urol* 181(3):1129, 2009
- Davison JM, Lindheimer MD: Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 31(1):86, 2011
- Delbaki-Szűcs A, Galgowska J, Chamińska A, et al: Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. *Transplant Proc* 46(8):2668, 2014
- Diamond DA, Mattoo TK: Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 366(13):1218, 2012
- DiMarco CS, DiMarco DS, Klingele CJ, et al: Vesicouterine fistula: a review of eight cases. *In Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 17(4):395, 2006
- Domadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347:738, 2002
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, et al: Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 186:253, 2002
- Dudderidge TJ, Haynes SV, Davies AJ, et al: Vesicocervical fistula: rare com-

فصل ۵۴



اختلالات دستگاه گوارش @khu_medical

دشوارتر شده و یافته‌های فیزیکی اغلب توسط رحم بزرگی که موجب جابه‌جایی احشای شکم می‌شود - و بدین وسیله باعث تغییر مکان و شدت درد و تندرns می‌گردد - محو و مبهم می‌شوند.

ملاحظات کلی

■ تکنیک‌های تشخیصی

اندوسکوپی

اندوسکوپی فیروپتیک، انقلابی را در تشخیص و درمان اکثر اختلالات دستگاه گوارش بوجود آورده است. این تکنیک خصوصاً در دوران بارداری بسیار سودمند است. اندوسکوپی در بارداری منجر به افزایش خفیف خطر تولد زود هنگام می‌شود، اما این موضوع احتمالاً به علت خود بیماری است (Ludvigsson, ۲۰۱۷). با استفاده از اندوسکوپی می‌توان مری، معده، دئودنوم و کولون را بررسی کرد (Cappell, ۲۰۱۱؛ Savas, ۲۰۱۴) بخش پروگزیمال ژژونوم را نیز می‌توان مورد بررسی قرار داد. با کانولاسیون آمپول واتر (Vater) می‌توان از روش ERCP^۱ بهره گرفت (Fogel, ۲۰۱۴؛ Akcakaya, ۲۰۱۴). اطلاعات مقدماتی مطرح کننده این است که ممکن است در زنان باردار، بروز پانکراتیت ناشی از اندوسکوپی بعد از برداشتن سنگ کلیه صفرا بیشتر باشد (Inamdar, ۲۰۱۶). تجارب موجود در رابطه با استفاده از اندوسکوپی ویدئو کپسول جهت ارزیابی روده باریک در دوران بارداری محدود است (Storch, ۲۰۰۶).

ملاحظات عمومی

بیماری‌های مجرای گوارشی فوقانی

استفراغ شدید بارداری

بیماری ریفلاکس معدی مری

بیماری زخم معده

اختلالات روده باریک و کولون

اسهال حاد

بیماری التهابی روده

انسداد روده

آپاندیسیت

تشخیص آپاندیسیت حاد از هر زمان دیگری سخت‌تر است، چرا که رحم بزرگ شده، بررسی کامل ناحیه ایلیاک راست را تقریباً ناممکن می‌سازد.

J. Whitridge Williams (1903)

در طول یک بارداری طبیعی، دستگاه گوارش و ضامم آن دستخوش تغییرات آناتومیک، فیزیولوژیک و عملکردی قابل توجهی می‌شوند. این تغییرات - که به‌طور مفصل‌تر در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند - می‌توانند به نحو محسوسی یافته‌های بالینی را که در حالت طبیعی، تشخیص و درمان اختلالات دستگاه گوارش بر مبنای آنها صورت می‌گیرند، تغییر دهند. علاوه بر این، با پیشرفت بارداری، تجزیه و تحلیل علایم گوارشی *

1- endoscopic retrograde cholangiopancreatography

لاپاروتومی و لاپاروسکوپی

در برخی بیماری‌های دستگاه گوارش، جراحی می‌تواند جان فرد را نجات دهد (شایع‌ترین مثال، آپاندیسیت است). اقدامات لاپاروسکوپی جای تکنیک‌های قدیمی جراحی را در بسیاری از اختلالات شکمی دوران بارداری گرفته‌اند. جهت کسب اطلاعات بیشتر و نیز اطلاع از روش انجام تکنیک‌های جراحی، به فصل ۴۶ این کتاب و نیز ویراست سوم کتاب جراحی زنان Curningham و Gilstrap مراجعه کنید (Kho، ۲۰۱۶). انجمن جراحان اندوسکوپی و دستگاه گوارش آمریکا (SAGES) دستورالعمل‌هایی را در رابطه با تشخیص، درمان و استفاده از لاپاروسکوپی در مشکلات جراحی دوران بارداری منتشر نموده است (Pearl، ۲۰۱۷).

■ حمایت تغذیه‌ای

حمایت‌های تغذیه‌ای خاص را می‌توان از طریق تغذیه روده‌ای (عموماً با استفاده از لوله نازوگاستریک) یا وریدی (وریدهای محیطی یا مرکزی) انجام داد.

در صورت امکان، تغذیه وریدی ارجح است، زیرا با عوارض خطرناک کمتری همراه است (Bistrian، ۲۰۱۲؛ Stokke، ۲۰۱۵). در مامایی، شرایط بسیار معدودی وجود دارند که مانع از تغذیه روده‌ای (به عنوان نخستین تلاش در راستای جلوگیری از کاتابولیسم) می‌گردند. حتی در موارد شدید نظیر استفراغ شدید دوران حاملگی مقاوم به درمان، گاستروستومی اندوسکوپی از راه پوست با پورت ژژونال (لوله PEG-J) توصیف شده است (Saha، ۲۰۰۹).

هدف از تغذیه وریدی - یا هیپرآلیمناسیون^۲ - فراهم ساختن مواد غذایی در مواقعی است که دستگاه گوارش بایستی استراحت نماید. جهت تغذیه وریدی کامل بایستی از وریدهای مرکزی استفاده نمود، زیرا مواد غذایی مورد استفاده هیپراسمولار بوده و ضروری است که به سرعت در یک سیستم عروقی با جریان بالا (High-flow)، رقیق شوند. این محلول‌ها - که عمدتاً به شکل محلول گلوکز هیپرتونیک هستند - می‌توانند روزانه به

جهت درمان و همچنین تشخیص برخی اختلالات، از اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی استفاده می‌شود. همان‌گونه که در فصل ۵۵ عنوان شده است، در افراد مبتلا به سنگ مجاری صفراوی، از جستجو (exploration) و درناژ مجرای صفراوی مشترک استفاده می‌گردد. جهت اسکلوترایی و تعبیه لوله‌های PEG^۱ نیز از اندوسکوپی استفاده می‌شود. در این زمینه، بررسی‌های مختصری صورت گرفته‌اند (Cappell، ۲۰۱۱؛ Fogel، ۲۰۱۴؛ Gilinsky، ۲۰۰۶).

برای مشاهده روده بزرگ استفاده از سیگموئیدوسکوپی انعطاف‌پذیر در دوران بارداری، خطری به همراه ندارد (Siddiqui، ۲۰۰۶). به منظور مشاهده سراسر کولون و ایلئوم دیستال جهت تشخیص و درمان بیماری‌های التهابی روده، از کولونوسکوپی استفاده می‌شود. گزارشات موجود در رابطه با استفاده از کولونوسکوپی در دوران بارداری به جز در سه ماهه دوم محدود هستند، اما نتایج مقدماتی دلگرم‌کننده بوده‌اند و به همین خاطر می‌توان در صورت وجود اندیکاسیون، از کولونوسکوپی بهره گرفت (Cappell، ۲۰۱۰، ۲۰۱۱؛ De Lima، ۲۰۱۵). آماده‌سازی کولون، با استفاده از الکترولیت پلی‌آیلن گلیکول یا محلول‌های فسفات سدیم صورت می‌گیرد. در استفاده از این داروها می‌بایست دقت شود مادر دچار دهیدراتاسیون خطرناکی که پرفیوژن رحمی جفتی را مختل می‌کند نشود.

تکنیک‌های غیرتهاجمی تصویربرداری

تکنیک ایده‌آل در ارزیابی دستگاه گوارش در دوران بارداری، سونوگرافی شکم است. از آن جایی که کاربرد CT اسکن در دوران بارداری به علت تابش اشعه، با محدودیت مواجه است، امروزه MRI جای خود را در ارزیابی شکم و فضای خلف صفاق باز نموده است (Khandelwal، ۲۰۱۳). یک مثال، کلاتریوپانکراتوگرافی با رزونانس مغناطیسی (MRCP) است (Oto، ۲۰۰۹). MR انتروگرافی (MRE) نیز روش دیگری است (Stern، ۲۰۱۴). این تکنیک‌ها در کنار سایر روش‌های تصویربرداری، به همراه مباحث مربوط به ایمنی آنها، به طور مفصل در فصل ۴۶ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

1- percutaneous endoscopic gastrostomy

2- hyperalimentation

جدول ۱-۵۴. برخی از اختلالانی که در دوران بارداری از طریق تغذیه روده‌ای یا وریدی درمان می‌شوند

| |
|---|
| آشالازی |
| بی‌اشتهایی عصبی |
| پارگی آپاندیس |
| انسداد روده |
| سوختگی |
| کوله سیستیت |
| بیماری کرون |
| گاستروپاتی دیابتی |
| آسیب مری |
| استفراغ شدید بارداری |
| بای پس ژژنوم |
| بدخیمی‌ها |
| انسداد استومی |
| پانکراتیت |
| سندرم پره اکلامپسی |
| زایمان پره‌ترم / پارگی غشاها |
| سندرم روده کوتاه |
| سکته مغزی |
| کولیت اولسراتیو |
| بیماری‌ها براساس حروف الفبا مرتب شده‌اند. |

خطر بالاتری برای تغذیه کوتاه‌مدت (چند هفته) داشته باشد (Bistrian, ۲۰۱۲).

اختلالات دستگاه گوارش فوقانی

■ استفراغ شدید بارداری

در اکثر زنان، تهوع و استفراغ خفیف تا متوسط خصوصاً تا هفته ۱۶ بارداری شایع است (فصل ۹). با این حال، در برخی زنان، تهوع و استفراغ شدید بوده و به تغییرات ساده رژیم غذایی یا

زایی هر کیلوگرم از وزن بدن ۲۴ تا ۴۰ کیلوکالری انرژی فراهم نمایند.

در دوران بارداری، شرایط مختلفی استفاده از تغذیه وریدی کامل را ایجاب می‌نمایند (جدول ۱-۵۴). اختلالات گوارشی، شایع‌ترین اندیکاسیون استفاده از تغذیه وریدی کامل به شمار می‌روند. در بسیاری از مطالعات، طول متوسط تغذیه وریدی، ۳۳ روز گزارش شده است.

لازم است تأکید شود که عوارض تغذیه وریدی شایع بوده و گاه می‌توانند جدی باشند (Guglielmi, ۲۰۰۶). در یک گزارش اولیه از ۲۶ بارداری، نرخ بروز عوارض ۵۰ درصد گزارش شد؛ این عوارض عبارت بودند از: پنوموتوراکس، هموتوراکس و آسیب شبکه براکیال (Russo-Stieglitz, ۱۹۹۹). شایع‌ترین عارضه خطرناک، سپسیس ناشی از کاتتر است. Flok و همکاران وی (۲۰۰۴) با بررسی ۲۷ زن مبتلا به استفراغ شدید بارداری، نرخ بروز این عارضه را ۲۵ درصد گزارش نمودند. هرچند سپسیس باکتریایی، شایع‌ترین نوع سپسیس محسوب می‌شود، اما مواردی از سیتی سمی نیز کاندیدایی گزارش شده است (Paranyuk, ۲۰۰۶). مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، رهنمودهایی را در رابطه با درمان و پیشگیری از سپسیس‌های ناشی از کاتتر منتشر نموده است که به کاهش خطر عفونت‌های جدی کمک کرده‌اند (O'Grady, ۲۰۱۱). عوارض پری‌ناتال ناشایع‌اند، اما مواردی از هماتوم ساب‌دورال جنین به دنبال کمبود ویتامین K در مادر گزارش شده است (Sakai, ۲۰۰۳).

عوارض قابل توجهی نیز به دنبال استفاده از "کاتر مرکزی تعبیه شده از راه محیطی"^۱ (PICC) گزارش شده است. عفونت شایع‌ترین عارضه شدید طولانی مدت است (Holmgren, ۲۰۰۸; Ogura, ۲۰۰۳). Cape و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که در مجموعه‌ای از ۸۴ مورد کاتتر تعبیه شده در ۶۶ زن باردار، میزان عوارض ۵۶ درصد بوده است که از این میان باکتری شایع‌ترین عارضه می‌باشد.

Turcotte و همکاران وی (۲۰۰۶) با بررسی گزارشات مربوط به ۴۸ بزرگسال غیرباردار، به این نتیجه رسیدند که کاتترهای محیطی هیچ مزیتی بر کاتترهای مرکزی ندارند. با این حال، منطقی به نظر می‌رسد که تعبیه PICC نسبت مزیت به

1- peripherally inserted central catheter

داروهای ضد استفراغ پاسخ نمی‌دهد. استفراغ شدید بارداری^۱ به صورت ذیل تعریف می‌شود: استفراغی که به قدری شدید باشد که باعث کاهش وزن، دهیدراتاسیون، آلكالوز (در پی از دست رفتن اسید هیدروکلریک) و هیپوکالمی شود. به دنبال گرسنگی نسبی، اسیدوز بروز می‌نماید در برخی زنان اختلال عملکرد گذرای کبد رخ می‌دهد و تجمع صفرا رخ می‌دهد (Matsubara, ۲۰۱۲). می‌بایست علل دیگر نیز در نظر گرفته شوند، چرا که تشخیص استفراغ شدید بارداری با رد سایر علل صورت می‌گیرد (Benson, ۲۰۱۳).

معیارهای مورد استفاده در مطالعات مختلف یکسان نیست بنابراین بروز این بیماری، بسته به جمعیت مورد مطالعه متفاوت است. به نظر می‌رسد که برخی نژادها و خانواده‌ها استعداد بیشتری برای ابتلا به این اختلال دارند (Grijbovski, ۲۰۰۸). محققان با انجام مطالعات جمعیتی در کالیفرنیا و Nova Scotia به این نتیجه رسیدند که نرخ بستری به علت استفراغ ۰/۵ تا ۱ است (Bailit, ۲۰۰۵; Fell, ۲۰۰۶; Vikanes, ۲۰۱۳). حدود ۲۰ درصد از زنانی که در بارداری‌های قبلی به علت استفراغ بستری شده‌اند، در بستری‌های بعدی نیز به بستری نیاز پیدا می‌کنند (Dodds, ۲۰۰۶; Trogstad, ۲۰۰۵). میزان بستری در زنان چاق کمتر است (Cedergren, ۲۰۰۸).

اتیوپاتوزن استفراغ شدید بارداری به احتمال زیاد چند عاملی و قطعاً مبهم است. به نظر می‌رسد که استفراغ شدید با سطح بالای هورمون‌های بارداری در ارتباط باشد. مقصرین احتمالی عبارتند از: هورمون گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG)، استروژن‌ها، پروژسترون، لپتین، هورمون رشد جفتی، پرولاکتین، تیروکسین و هورمون‌های بخش قشری غده فوق کلیه (Verberg, ۲۰۰۵). هورمون‌هایی که اخیراً دخیل شناخته شده‌اند عبارتند از گرلین‌ها، لپتین، نسفاتین-۱، و پپتید YY (۳۶-۳) (Albayrak, ۲۰۱۳; Gungor, ۲۰۱۳).

عوامل زیستی و محیطی مختلفی بر روی این وفور هورمونی سوار می‌شوند. علاوه بر این، در برخی از موارد شدید (اما نه در همه)، علل روانی نقش اساسی ایفا می‌کنند (Christodoulou-Smith, ۲۰۱۱; McCarthy, ۲۰۱۱). عوامل دیگری که خطر بستری را افزایش می‌دهند عبارتند از پرکاری

تیروئید، سابقه حاملگی مولار، دیابت، اختلالات گوارشی، برخی رژیم‌های غذایی محدود و آسم و سایر اختلالات آلرژیک (Fell, ۲۰۰۶; Mullin, ۲۰۱۲). ارتباط با عفونت هلیکوباکتر پیلوری نیز مطرح شده است، اما شواهد نتیجه‌بخش نبوده‌اند (Goldberg, ۲۰۰۷). مصرف مزمن ماری‌جوآنا ممکن است موجب سندرم استفراغ شدید کاناپینوئید^۲ شود (Alaniz, ۲۰۱۵; Andrew, ۲۰۱۵). به دلایل ناشناخته که احتمالاً به استروژن مربوط است، جنین دختر این خطر را ۱/۵ برابر افزایش می‌دهد (Schiff, ۲۰۰۴; Tan, ۲۰۰۶; Veenendaal, ۲۰۱۱). در نهایت، بعضی از مطالعات (و نه همه) ارتباط میان استفراغ شدید بارداری و وضع حمل پره‌ترم، دکولمان و پره‌کلامپسی گزارش کردند (Bolin, ۲۰۱۳; Vandraas, ۲۰۱۳; Vikanes, ۲۰۱۳).

عوارض

استفراغ ممکن است طولانی، مکرر و شدید باشد. فهرستی از عوارض بالقوه‌کشنده در جدول ۲-۵۴ ارائه شده است. به دنبال دهیدراتاسیون، درجات متغیری از نارسایی حاد کلیه بروز می‌نماید (Nwoko, ۲۰۱۲). شماری از زنان مبتلا به اختلال قابل توجه کلیه مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در شدیدترین نمونه، زنی بود که به دنبال افزایش سطح سرمی کراتینین به ۱۰/۷mg/dL، پنج روز تحت دیالیز قرار گرفت (Hill, ۲۰۰۲). عوارض بالقوه‌کشنده ناشی از استفراغ‌های مداوم عبارتند از پارگی مالوری - ویس عوارض دیگر عبارتند از پنوموتوراکس، پنومومدیاستن، پارگی دیافراگم و پارگی دستگاه گوارش که به آن سندرم بوئرهایو^۳ اطلاق می‌شود (ACOG, ۲۰۱۵; Chen, ۲۰۱۲).

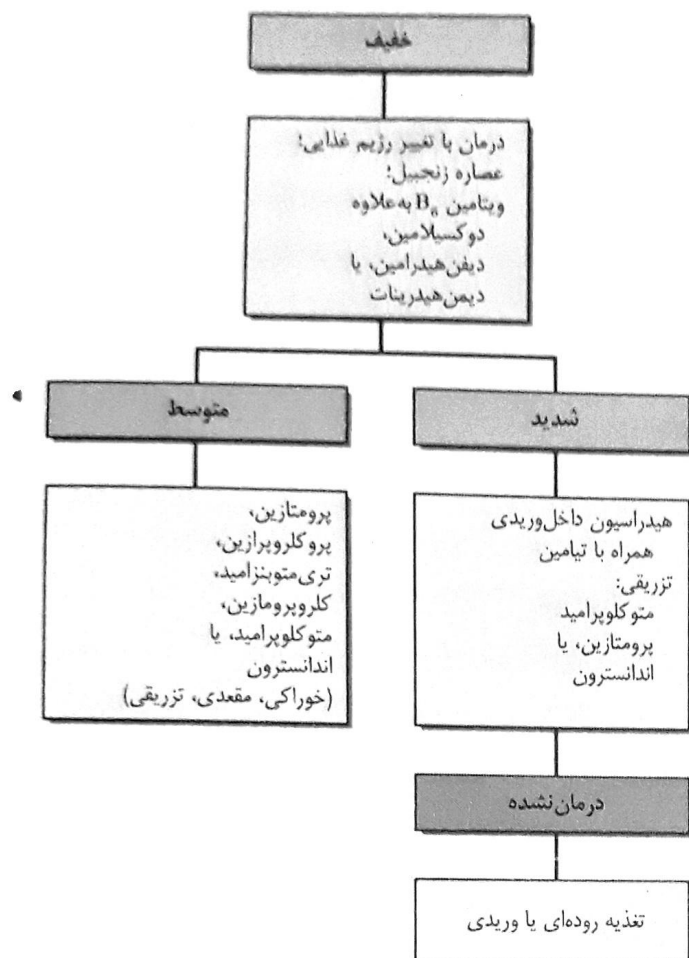
در زنان مبتلا به استفراغ شدید حاملگی، حداقل دو نوع کمبود ویتامین گزارش شده است. انسفالوپاتی ورنیکه^۴ (ناشی از کمبود تیامین) که شیوع آن افزایش یافته است (DiGangi, ۲۰۱۲; Palacios-Marques, ۲۰۱۲). در دو بررسی، تریاد نشانه‌های چشمی، گیجی، و آتاکسی شایع بودند اما تنها در نیمی از این بیماران مشاهده می‌شود (Chiossi, ۲۰۰۶; Selitsky,

1- hyperemesis gravidarum

2- cannabinoid hyperemesis syndrome

3- Boerhaave syndrome

4- Wernicke encephalopathy



تصویر ۱-۵۴ الگوریتم درمان سرپایی و داخل بیمارستانی استفراغ شدید بارداری.

شب افزود. در مؤسسه ما، به منظور کاهش هزینه‌ها، ما این دو دارو را به صورت جداگانه تجویز می‌کنیم: قرص ۵۰ mg Unisom (doxylamine) نصف قرص به علاوه قرص ویتامین B₆ ۲۵ میلی گرمی. همان افزایش دوز تدریجی اجرا می‌شود اما نباید بیشتر از سه قرص در روز مصرف شود.

به نظر می‌رسد که اندانسترون (Zofran) هم تراتوژن نباشد. در یک کارآزمایی تصادفی، اندانسترون نسبت به ترکیب دوکسیلامین و پیریدوکسین کمی مؤثرتر بوده است (Oliveira, ۲۰۱۴؛ Pasternak, ۲۰۱۳): اشکالات این دارو عبارتند از اثرات بالقوه بارداری ناشی از طولانی شدن فاصله QT و سندرم سروتونین (Koren, ۲۰۱۴).

هنگامی که این روش‌های ساده شکست بخورند، محلول‌های رینگر لاکتات یا نرمال سالین جهت اصلاح

| |
|---|
| جدول ۲-۵۴. شماری از عوارض خطرناک موارد مقاوم به درمان استفراغ شدید حاملگی |
| اسب بخار حاد کلیه - ممکن است به دیالیز نیاز شود. |
| هشردگی - بررسی علل و آثار آن |
| بارگی دیافراگم |
| بارگی حری - سندرم Boerhaave |
| هیپوپروترومبینمی - کمبود ویتامین K |
| عوارض هیپرالیماتاسیون |
| بارگی مالوری-ویس - خونریزی، پنوموتوراکس، پنومومدیاستن، |
| پنوموپریکاردا |
| دایرمیولیز |
| انسفالوپاتی ورنیکه - کمبود تیامین |

(۲۰۰۶). در جریان این انسفالوپاتی ممکن است EEG غیرطبیعی باشد و عموماً در MRI نیز علایم مختلفی به چشم می‌خورد (Vaknin, ۲۰۰۶؛ Zara, ۲۰۱۲). حداقل سه مورد مرگ مادری گزارش شده است؛ عوارض طولانی مدت شایع بوده و عبارتند از: کوری، تشنج و کما (Selitsky و همکاران، ۲۰۰۶). مورد دوم کمبود ویتامین K است که گزارش شده است که می‌تواند باعث کواگولوپاتی مادر و خونریزی داخل جمجمه‌ای جنین گردد (Kawamura, ۲۰۰۸؛ Lane, ۲۰۱۵؛ Sakai, ۲۰۰۳).

درمان

یک الگوریتم درمان تهوع و استفراغ بارداری در تصویر ۱-۵۴ دیده می‌شود. اکثر زنانی که علایم خفیف تا متوسط دارند، به هر یک از داروهای ضد استفراغ متعدد خط اول پاسخ می‌دهند (Clark, ۲۰۱۴؛ Matthews, ۲۰۱۴). یک دارو که به عنوان داروی اصلی شناخته شده است Diclegis می‌باشد که ترکیبی از دوکسیلامین (۱۰ mg) و پیریدوکسین (۱۰ mg) است. ایمنی و اثر این دارو ثابت شده است (Briggs, ۲۰۱۵؛ Koren, ۲۰۱۴). دوز معمول به صورت دو قرص خوراکی قبل از خواب است. در صورتی که این روز برای تسکین علایم کافی نباشد، دوزهای بیشتری (ابتدا صبح و سپس صبح و بعدازظهر) را می‌توان به دوز

| جدول ۲-۱ داروهای مورد استفاده برای بیماری‌های معده در بارداری | | |
|---|------------------------------------|---------------------------|
| دارو (نام برند) | دوز معمول | روش (های) تجویز |
| انتخاب‌های دارویی برای تهوع و استفراغ | | |
| آنتی‌هیستامین | | |
| دولامین + پیریدوکسین ^a (Dicleg) ^b | قبل از خواب، تا ۴ بار در روز | خوراکی |
| هوندزین ^c | هر ۶ ساعت | |
| پرومتازین ^d (Phenergan) ^e | ۱۲/۵-۲۵mg | خوراکی، عضلانی، وریدی، PR |
| پروکلرپرژین ^f (Compazine) ^g | ۵-۱۰ (۲۵PR) mg | خوراکی، عضلانی، وریدی، PR |
| آنتی‌هیستامین سرروتون ^h | هر ۸ ساعت | |
| اندانسرون ⁱ (Zofran) ^j | ۸mg | خوراکی، وریدی |
| پروکلرپرژین ^k | هر ۶ ساعت | |
| متوکلوپرامید ^l (Reglan) ^m | ۵-۱۵mg | خوراکی، وریدی، عضلانی |
| انتخاب‌های خوراکی ریفلاکس معده مری (GERD) | | |
| آنتی‌هیستامین‌های گیرنده H2 | | |
| زانتین ⁿ (Zantac) ^o | ۱۵۰mg دوبار در روز | |
| تامتیدین ^p (Tagamet) ^q | ۴۰۰mg چهار بار در روز برای ۱۲ هفته | |
| | ۸۰۰mg دوبار در روز برای ۱۲ هفته | |
| نیزاتیدین ^r (Axid) ^s | ۱۵۰mg دوبار در روز | |
| فاموتیدین ^t (Pepcid) ^u | ۲۰mg دوبار در روز برای ۶ هفته | |
| مهارکننده‌های پمپ پروتون | | |
| پنتوپرازول ^v (Protonix) ^w | ۴۰mg روزانه برای ۸ هفته | |
| لنزوپرازول ^x (Prevacid) ^y | ۱۵mg روزانه برای ۸ هفته | |
| امپرازول ^z (Zegerid, Prilosec) ^{aa} | ۲۰mg روزانه برای ۴ تا ۸ هفته | |
| دکس‌لنزوپرازول ^{ab} (Dexilant) ^{ac} | ۳۰mg روزانه برای ۴ هفته | |
| ^a طبقه‌بندی A سازمان غذا و دارو. | | |
| ^b طبقه‌بندی B سازمان غذا و دارو. | | |
| ^c طبقه‌بندی C سازمان غذا و دارو. | | |

یک لیتر کریستالوئید منتخب حل شده و به میزان نگهدارنده مورد نیاز برای هیدراتاسیون بیمار تجویز می‌شود. در مواردی که استفراغ پس از هیدراتاسیون، پایدار مانده و درمان سرپایی با شکست مواجه می‌گردد، توصیه می‌شود فرد بستری گردد (ACOG، ۲۰۱۵). در یک مطالعه تصادفی، مراقبت

دهیدراتاسیون، کتونمی، کمبودهای الکترولیتی و عدم تعادل اسید - باز تجویز می‌شوند. استفاده از دکستروز ۵٪ به همراه محلول‌های کریستالوئیدی هیچ مزیتی ندارد (Tan، ۲۰۱۳). جهت پیشگیری از انسفالوپاتی ورنیکه، تیامین (۱۰۰mg) تجویز می‌گردد (Giugale، ۲۰۱۵؛ Niebyl، ۲۰۱۰). این دارو معمولاً در

همکاران (۲۰۱۵)، استفاده موفقیت‌آمیز از تغذیه نازوژژونال را برای ۴۱ روز در ۱۰۷ زن با این شرایط گزارش نمود. استفاده از سونوگرافی جهت اطمینان حاصل کردن از محل صحیح لوله گزارش شده است (Swartzlander, ۲۰۱۳). گاستروستومی اندوسکوپیک از راه پوست به همراه پورت ژژونال نیز گزارش شده است (Saha, ۲۰۰۹; Schrag, ۲۰۰۷; Grootrn, ۲۰۱۷). در یک کارآزمایی تصادفی، هیچ‌گونه مزیتی از تغذیه روده‌ای زود هنگام گزارش نشد.

طبق تجربه نگارنده، تنها تعداد بسیار معدودی از زنان به تغذیه وریدی نیازمند می‌شوند (Yost, ۲۰۰۳). با این حال Peled و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که در میان ۵۹۹ زن تحت مطالعه، ۲۰ درصد نیاز به دسترس ورید مرکزی برای شروع تغذیه داشته‌اند.

■ ازوفازیت ریفلاکسی (GERD)

ریفلاکس علامت‌دار در ۱۵ درصد افراد غیرباردار رخ می‌دهد (Kahrilas, ۲۰۱۵). طیف عوارض عبارتند از ازوفازیت، تنگی، مری بارت، و آدنوکارسینوم. علایم اصلی ریفلاکس عبارتند از سوزش سردل یا *Pyrosis* که به خصوص در بارداری شایع است. شیوع آن از ۲۶ درصد در سه ماهه اول تا ۳۶ درصد سه ماهه دوم و ۵۱ درصد در سه ماهه سوم افزایش می‌یابد. (Malfertheiner, ۲۰۱۲). احساس سوزش پشت جناغ از ازوفازیت ناشی از ریفلاکس معدی مری نشأت می‌گیرد که به علت شل شدن اسفنکتر تحتانی مری رخ می‌دهد.

علایم ریفلاکس اغلب با اجتناب از مصرف سیگار و الکل، وعده‌های غذایی کم‌حجم، بالا بردن سر بستر و اجتناب از دراز کشیدن پس از غذا خوردن و عدم مصرف غذاهای «محرک» به خوبی کنترل می‌شوند. این غذاهای محرک عبارتند از غذاهای چرب، غذاهای حاوی گوجه فرنگی، و قهوه. داروهای آنتی‌اسید خوراکی، خط اول درمان هستند. در صورت تداوم علایم شدید، سوکرالفات (Carafate) به همراه یک مهارکننده پمپ پروتون یا آنتاگونیست گیرنده H_2 تجویز می‌شود (جدول ۳-۵۴). هر دو دسته این داروها در بارداری عموماً بی‌خطر هستند (Briggs, ۲۰۱۵; Mahadevan, ۲۰۰۶b). در این میان، قرص سوکرالفیت

روزانه مؤثر نشان داده شده است (McCarthy, ۲۰۱۴). هیدراسیون داخل وریدی ادامه می‌شود و در این شرایط، داروهای ضد استفراغ (پرومتازین، پروکلرپرازین، کلرپرومازین یا منوکلوپرامید) به صورت تزریقی تجویز می‌شوند (جدول ۳-۵۴). شواهد اندکی دال بر کارایی گلوکوکورتیکوئیدها وجود دارد (Yost, ۲۰۰۳). مصرف این دسته دارویی، به علت این که ترانژون قلمداد می‌شوند، به صورت روتین توصیه نمی‌شود (ACOG, ۲۰۱۵).

در صورت استمرار استفراغ پس از بستری کردن فرد، بایستی اقدامات مناسبی را جهت رد بیماری‌های زمینه‌ای انجام داد. Debby و همکاران وی (۲۰۰۸) با بررسی ۴۹ بیمار به این نتیجه رسیدند که اندوسکوپي روند درمان را تغییر نمی‌دهد. از جمله بیماری‌های زمینه‌ای که می‌توانند باعث استفراغ شوند، می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود: گاستروانتریت، کولهسیستیت، پانکراتیت، هپاتیت، اولسرپپتیک و پیلونفریت. به علاوه، پره‌اکلامپسی و کبد چرب را نیز بایستی پس از اواسط بارداری مد نظر قرار داد. هرچند تیروتوکسیکوز بالینی به عنوان یکی از علل استفراغ شدید مطرح شده است، اما محتمل‌تر است که افزایش غیرطبیعی سطح تیروکسین سرم، معلول افزایش سطح hCG سرم باشد (فصل ۵) (Sun, ۲۰۱۴). طبق تجربه نگارنده، سطح تیروکسین آزاد سرم، مدت کوتاهی پس از هیدراتاسیون به حد طبیعی باز می‌گردد.

پس از درمان، اکثر بیماران، پاسخی مناسب نشان داده و می‌توان آنها را با تجویز داروهای ضد استفراغ مرخص نمود. در اکثر مطالعات آینده‌نگر، نرخ بستری مجدد، ۲۵ تا ۳۵ درصد گزارش شده است. در مواردی که فاکتورهای اجتماعی و روانی نیز در ایجاد بیماری نقش دارند، افراد عموماً حین بستری به نحو قابل توجهی بهبود می‌یابند (Swallow, ۲۰۰۴). با این حال ممکن است علایم در این زنان عود کرده و برخی دچار سندرم استرس پس از تروما شوند (Christodoulou-Smith, ۲۰۰۱; McCarthy, ۲۰۱۱). استفراغ شدید بارداری در برخی از زنان اندیکاسیون ختم الکتیو حاملگی است (Poursharif, ۲۰۰۷).

در موارد معدودی که استفراغ مقاوم به درمان فرد تداوم می‌یابد، تغذیه روده‌ای را بایستی مد نظر قرار داد. Stokke و*

■ فتق دیافراگمی

فتق‌های دیافراگم، ناشی از فتق احشای شکم از طریق سوراخ بوکدالک^۱ یا سوراخ مورگانی هستند. خوشبختانه این فتق‌ها به ندرت در دوران بارداری مشاهده می‌شوند. Kurzel و همکاران وی (۱۹۸۸) پیامدهای حاملگی را در ۱۸ زن باردار مبتلا به فتق‌های دیافراگمی، که دچار انسداد حاد شده بودند، مورد بررسی قرار دادند. از آنجایی که نرخ مرگومیر مادران ۴۵ درصد بود، محققان نامبرده توصیه کردند که حتی در صورت علامت‌دار نبودن افراد، فتق‌های دیافراگمی در دوران بارداری ترمیم شوند. فتق در یک زن باردار به دنبال نقص تروماتیک قدیمی دیافراگم و در زنی دیگر که در اوایل بارداری تحت جراحی ضد ریفلاکس قرار گرفته بود گزارش شده است (Brygger, ۲۰۱۳; Flick, ۱۹۹۹). گزارشات متعددی وجود دارند که از پاره شدن خودبه‌خود دیافراگم به دنبال افزایش فشار داخل شکم در دوران بارداری حکایت دارند (Chen, ۲۰۱۲; Sharifah, ۲۰۰۳).

■ آشالازی

آشالازی نوعی اختلال حرکتی مری نادر است که در آن، اسفنکتر تحتانی مری متعاقب بلع، به‌طور مناسب شل نمی‌شود؛ در این اختلال، یک سری حرکات غیرپرستالتیک در عضلات مری مشاهده می‌گردد (Kahrilas, ۲۰۱۵; Khudyak, ۲۰۰۶). آشالازی، ناشی از تخریب التهابی شبکه میانتریک (اوئرباخ) عضلات صاف بخش تحتانی مری و اسفنکتر آن است. نوروهای کولینرژیک پساگانگلیونی درگیر نمی‌شوند؛ به همین خاطر، تحریک اسفنکتر تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. علام آشالازی عبارتند از: دیس‌فاژی، درد قفسه سینه و بازگشت مواد غذایی. تنگی قسمت دیستال مری باعث ایجاد نمای "منقار پرند" یا "آس پیک"^۲ در رادیوگرافی با بلع باریوم می‌گردد. جهت رد نمودن کارسینوم معده، از اندوسکوپی و جهت تأیید آشالازی، از مانومتري استفاده می‌گردد. در صورتی که متسع نمودن مری و درمان طبی باعث تخفیف علائم نشوند، میوتومی مد نظر قرار می‌گیرد (Torquati, ۲۰۰۶).

یک گرمی خوراکی یک ساعت قبل از هر سه وعده غذایی و قبل از خواب به مدت ۸ هفته تجویز می‌شود. نیم ساعت قبل یا بعد از مصرف سوکرایت نباید از آنتی اسید استفاده کرد. در صورت عدم بهبودی می‌بایست انجام اندوسکوپی را در نظر گرفت. مصرف میزوپروستول کنترااندیکه است، چرا که سبب تحریک زایمان می‌شود (فصل ۲۶).

در صورت شکست درمان مدیکال در افراد غیرباردار از فوندوپلیکاسیون جراحی استفاده می‌شود (Kahrilas, ۲۰۱۵). Biertho (۲۰۰۶)، ۲۵ زن را که پیش از بارداری، به علت ریفلاکس تحت فوندوپلیکاسیون لاپاروسکوپی Nissen قرار گرفته بودند، بررسی نمود. در دوران بارداری، تنها ۲۰ درصد از بیماران طی بارداری دچار علایم ریفلاکس شدند.

■ فتق‌های هیاتال

در این مورد، مرور مقالات قدیمی می‌تواند آموزنده باشد. انجام رادیوگرافی دستگاه گوارش فوقانی در ۱۹۵ زن که در اواخر دوران بارداری به سر می‌بردند، نشان داد که حدود ۲۰ درصد از ۱۱۶ زن مولتی‌پار و ۵ درصد از ۷۹ زن نولی‌پار دچار فتق هیاتال هستند (Rigler, ۱۹۳۵). از میان ۱۰ زنی که پس از زایمان بررسی شدند، تنها در سه مورد فتق هیاتال ۱ تا ۱۸ ماه پس از زایمان نیز همچنان پابرجا بود.

ارتباط فتق هیاتال و ازوفازیت ریفلاکسی (و از این رو علایم بیماری) نامشخص است. یک مطالعه نشان داد که هیچ ارتباطی بین ریفلاکس و فتق هیاتال وجود ندارد. اسفنکتر تحتانی مری، حتی زمانی که به درون توراکس جابه‌جا شده باشد نیز به نحوی مؤثر عمل می‌کند (Cohen, ۱۹۷۱). با این حال فتق‌های هیاتال ممکن است در دوران بارداری باعث استفراغ، دل درد و خونریزی (ناشی از ایجاد زخم) شوند. Schwentner (۲۰۱۱) فتق شدید نیازمند اصلاح جراحی را در زنی که در هفته ۱۲ بارداری به سر می‌برد توصیف کرد. Curran و همکاران (۱۹۹۹) زنی را تشریح نمودند که در هفته ۳۰ بارداری به سر برده و به دنبال فتق پاراازوفازیال دچار انسداد خروجی معده شده بود.

۲۰۰۲). در دوران بارداری، معده احتمالاً به دلایل ذیل در مقابل ایجاد زخم محافظت می‌شود: کاهش ترشح اسید معده، کاهش حرکات معده و افزایش قابل ترشح موکوس (Hyttén, ۱۹۹۱). با این حال، این نظریه مطرح شده است که در دوران بارداری، به علت رواج درمان ازوفازیت ریفلاکسی ممکن است بیماری زخم پپتیک کمتر از حد واقعی تشخیص داد شود. (Mehta, ۲۰۱۰) طی ۵۰ سال گذشته، بیش از ۵۰۰/۰۰۰ زن باردار در بیمارستان پارکلند تحت مراقبت قرار گرفته‌اند؛ از این بین، شمار افراد مبتلا به زخم پپتیک علامت‌دار بسیار اندک بوده است. پارگی به ندرت رخ می‌دهد (Goel, ۲۰۱۴). پیش از رواج درمان‌های مناسب، Clark (۱۹۵۳) با بررسی ۳۱۳ مورد حاملگی در ۱۱۸ زن مبتلا به زخم پپتیک تأیید شده گزارش نمود که نرخ بهبود آشکار علائم در دوران بارداری حدود ۹۰ درصد است. با این حال، اثرات درمان، کوتاه‌مدت بوده و ظرف سه ماه پس از زایمان، علائم در نیمی از بیماران عود نمودند؛ ظرف دو سال پس از زایمان، عود علائم در قریب به نیمی از بیماران مشاهده گردید.

اساس درمان بر ریشه کنی H پیلوری و پیش‌گیری از بیماری ناشی از NSAID استوار است. آنتی‌اسیدها معمولاً توسط بیماران مصرف می‌شوند، اما درمان خط اول با مسدودکننده گیرنده H_2 یا مهارکننده پمپ پروتون می‌باشد (Del Valle, ۲۰۱۵). سوکرافیت، نمک آلومینیومی سوکروز سولفات است و پوششی محافظ را در قاعده زخم بوجود می‌آورد. حدود ۱۰ درصد از نمک آلومینیوم جذب می‌شود؛ این دارو در دوران بارداری، بی‌خطر به نظر می‌رسد (Briggs, ۲۰۱۵).

در زخم‌های فعال، فرد از لحاظ هلیکوباکتریلوری تحت بررسی قرار می‌گیرد. روش‌های تشخیصی کمکی عبارتند از: تست تنفسی اوره، آزمون‌های سرولوژیک و بیوپسی اندوسکوپی. چنانچه یکی از این تست‌ها مثبت شود، درمان ضد میکروبی اندیکاسیون پیدا می‌کند. برخی رژیم‌های درمانی خوراکی، حاوی تتراسیکلین نبوده و می‌توان در دوران بارداری، از آنها استفاده نمود. این رژیم‌های عبارتند از: آموکسی سیلین، ۱۰۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز همراه با کلاریترومایسین، ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز؛ یا مترونیدازول، ۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز. (به همراه مهارکننده پمپ پروتون (امپرازول) (Del Valle, ۲۰۱۵).

نیل شدن برمال اسفنکتر تحتانی مری در دوران بارداری از لحاظ نظری بیابستی با آسلازی همراه باشد. ظاهراً در اکثر زنان، بارداری سبب تشدید آسلازی نمی‌شود. در گزارش مربوط به با ۳۰ زن مبتلا به آسلازی هیچ موردی از ازوفازیت ریفلاکسی دیده نشد (Mayberry, ۱۹۸۷). Khudyak و همکاران وی (۲۰۰۶) با بررسی ۳۵ مورد حاملگی، اکثر بیماران را فاقد علامت توصیف نمودند؛ با این حال در شمار اندکی از بیماران، متسع نمودن مری ضرورت یافت. یک مورد مرگ مادری در هفته بیست و چهارم بارداری، به دنبال ابتلا به مگازوفگوس به قطر ۱۴ سانتی‌متر گزارش شده است (Fassina, ۱۹۹۵).

درمان شامل استفاده از رژیم غذایی نرم و داروهای آنتی‌کولینرژیک است. در صورت پایدار ماندن علائم، سایر گزینه‌های درمانی عبارتند از: نیترات‌ها، آنتاگونیست‌های کانال کلسیم و تزریق سم بوتولینوم (Hoofst, ۲۰۱۵). کلسیم و تزریق سم بوتولینوم (Hoofst, ۲۰۱۵). متسع نمودن اسفنکتر با بالون ممکن است ضرورت یابد؛ ۸۵ درصد از بیماران غیرباردار به این تکنیک پاسخ می‌دهند. Satin (۱۹۹۲) و Fiest (۱۹۹۳) و همکاران آنها، اتساع پنوماتیک را در دوران بارداری، موفقیت‌آمیز گزارش کردند. لازم به ذکر است که سوراخ شدن مری، یکی از عوارض خطرناک اتساع (dilatation) است. Spiliopoulos و همکاران (۲۰۱۳) یک زن باردار ۲۹ هفته مبتلا به آسلازی را توصیف کردند که به مدت ۱۰ هفته تحت تغذیه وریدی قرار داشت و پس از زایمان تحت اصلاح جراحی قرار گرفت.

■ بیماری زخم پپتیک

شیوع بیماری‌های ناشی از اسید معده در طول زندگی در زنان ۱۰ درصد می‌باشد (Del Valle, ۲۰۱۵). بیماری زخم آروزیو، معده و دئودنوم را درگیر می‌کند. در زنان غیرباردار، زخم‌های گاستروئودنال ممکن است در پی گاستریت مزمن ناشی از هلیکوباکتریلوری روی داده یا به دنبال مصرف آسپیرین و سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی بروز نمایند. هیچ یک از دو حالت فوق در دوران بارداری شایع نیست (McKenna, ۲۰۰۳؛ Weyermann, ۲۰۰۳). ترشح اسید نیز عاملی مهم است؛ اثربخشی داروهای ضد اسید مؤید این مطلب است (Suerbaum, ۲۰۰۳).

■ خونریزی دستگاه گوارش فوقانی

استفراغ مداوم گاه با خونریزی خطرناک از دستگاه گوارش فوقانی همراه است. گه گاه زخم پتیک نیز ممکن است دچار خونریزی شود. با این حال، اکثر این زنان، دچار پارگی‌های خطی کوچکی در مجاورت پیوندگاه معده و مری هستند (پارگی‌های مالوری-ویس) که قبلاً توضیح داده شده است. به طور معمول، خونریزی سریعاً به درمان‌های محافظه کارانه (از جمله شستشو با سالیین سرد، آنتی‌اسیدهای موضعی و تزریق داخل وریدی مسدودکننده‌های گیرنده H_2 یا مهارکننده‌های پمپ پروتون) پاسخ می‌دهد. تزریق خون ممکن است ضرورت یابد. در صورت تداوم خونریزی، اندوسکوپی اندیکاسیون می‌یابد (O'Mahony, 2007). در آق زدن‌های مداوم، ممکن است افزایش شدید فشار مری باعث پارگی مری شود (سندرم Boerhaave)؛ این عارضه از شیوع کمتری برخوردار بوده اما خطرناک‌تر است.

اختلالات روده باریک و کولون

در دوران بارداری، حرکات روده باریک کاهش می‌یابد. Lawson (1985) با استفاده از نوعی کربوهیدرات غیرقابل جذب نشان داد که زمان متوسط ترانزیت روده باریک در سه ماهه‌های اول، دوم و سوم به ترتیب عبارتند از ۹۹، ۱۲۵ و ۱۳۷ دقیقه؛ در زنان غیرباردار، این زمان ۷۵ دقیقه بود. Everson (1992) با انجام یک مطالعه نشان داد که زمان متوسط ترانزیت برای یک گوی پر از جیوه (از معده تا سکوم) در زنان باردار ترم ۵۸ ساعت است؛ این زمان در زنان غیرباردار ۵۲ ساعت بود.

شل شدن عضلات کولون با افزایش جذب آب و سدیم همراه است؛ این امر، زمینه را برای یبوست مستعد می‌سازد؛ حدود ۴۰ درصد از زنان، در دوره‌ای از حاملگی، از یبوست شکایت دارند (Everson, 1992). این علائم عموماً موجب آزرده‌گی خفیف فرد می‌گردند. جهت پیشگیری می‌توان از رژیم‌های غذایی پرفیبر و ملین‌های حجم‌دهنده استفاده نمود. گزینه‌های درمانی توسط Wald (2003) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ما با زنان بارداری مواجه شده‌ایم که به دنبال تراکم مدفوع^۱ دچار مگا کولون شده بودند. تقریباً تمام این افراد دچار

سوء مصرف مزمن ملین‌های محرک بودند.

■ اسهال حاد

شیوع ماهانه اسهال در میان بزرگسالان، ۳ تا ۷ درصد تخمین زده می‌شود (OuPont, 2014). اسهال را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی کرد: حاد (کمتر از ۲ هفته)، مداوم (۲ تا ۴ هفته)، و مزمن (بیش از ۴ هفته). اکثر موارد اسهال حاد ناشی از عوامل عفونی هستند و یک سوم از این موارد ناشی از عوامل بیماری‌زای منتقله از راه غذا می‌باشند. انواع زیادی از ویروس‌ها، باکتری‌ها، انگل‌ها و پروتوزوآها می‌توانند بزرگسالان (و به گونه‌ای اجتناب‌ناپذیر، زنان باردار) را دچار اسهال نمایند. برخی از این عوامل در فصل ۶۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند. ارزیابی اسهال حاد به شدت و مدت آن بستگی دارد. برخی از اندیکاسیون‌های ارزیابی عبارتند از اسهال شدید به همراه دهیدراتاسیون، اسهال با خون واضح، تب $< 38^{\circ}C$ ، اسهال < 48 ساعت بدون بهبودی، استفاده اخیر از آنتی‌بیوتیک‌ها، نقص ایمنی و اپیدمی جدید در جامعه (Camilleri, 2015؛ DuPont, 2014). بهتر است موارد اسهال متوسط تا شدید با لکوسیت در مدفوع یا خون واضح توسط آنتی‌بیوتیک‌های تجربی درمان شوند تا اینکه ارزیابی صورت گیرد. برخی از ویژگی‌های سندرم‌های متداول اسهال حاد در جدول ۴-۵۴ نشان داده شده است.

اساس درمان دهیدراتاسیون داخل وریدی به کمک نرمال سالیین یا رینگر لاکتات به همراه مکمل پتاسیم به حدی است که حجم خون مادر حفظ شده و از پرفیوژن رحمی - جفتی اطمینان حاصل شود. علائم حیاتی و برون‌ده ادراری از نظر علائم سندرم سپسیس پایش می‌شوند. در بیماری متوسط تا شدید بدون تب و بدون اسهال خونی، داروهای کاهش‌دهنده حرکات دستگاه گوارش مثل لوپرامید (Imodium) مفید هستند. بیسموت ساب سیلات (Pepto-Bismol) نیز ممکن است علائم را بهبود بخشد.

استفاده محتاطانه از داروهای ضد میکروبی اهمیت دارد. در زنان مبتلا به بیماری متوسط تا شدید، برخی مصرف تجربی سیپروفلوکساسین ۵۰۰mg دو بار در روز به مدت ۳ تا ۵ روز را

1- impacted stool

| جدول ۴-۵۴: عوامل ایجادکننده و ویژگی‌های بالینی سندرم‌های اسهال حاد عفونی شایع | | | | | | |
|---|-----------|---------|------|------|---------------------|--|
| عوامل | دوره کمون | استفراغ | درد | تب | اسهال | درمان |
| مولد توکسین استافیلوکوک C. پرفرنجس E. coli (شر و توکسینیک) بسیلوس سرئوس | ۱-۷۲ ساعت | ۳-۴+ | ۱-۲+ | ۰-۱+ | ۳-۴+ آبکی | سیپروفلوکساسین - |
| متصل‌شونده به روده E. coli زئاردیا کرم‌ها | ۱-۸ روز | ۰-۱+ | ۱-۳+ | ۰-۲+ | ۱-۲+ آبکی، خمیری | سیپروفلوکساسین تینیدازول بر حسب نوع |
| مولد سیتوتوکسین C. دیفیسیل E. coli (هموراژیک) انتهاپی | | ۰-۱+ | ۳-۴+ | ۱-۲+ | ۱-۳+ | آبکی، سپس مترونیدازول خونی - |
| خفیف روتاویروس نوروویروس | ۱-۳ روز | ۱-۳+ | ۲-۳+ | ۳-۴+ | ۱-۳+ | آبکی - |
| متغیر سالمونلا کامپلویاکتر ویبرو | ۱-۱۱ روز | ۰-۳+ | ۲-۴+ | ۳-۴+ | ۱-۴+ | آبکی یا خونی سیپروفلوکساسین آزیترومایسین داکسی‌سیکلین |
| شدید شیگلا E. coli انتاموبایستولیتیکا | ۱-۸ روز | ۰-۱+ | ۳-۴+ | ۳-۴+ | ۱-۲+ | خونی سیپروفلوکساسین سیپروفلوکساسین مترونیدازول |

C. دیفیسیل: کلستریدیوم دیفیسیل؛ E. coli: اشرشیاکلی

سیپروفلوکساسین یا تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، کامپلویاکتر توسط آزیترومایسین، کلستریدیوم دیفیسیل توسط مترونیدازول یا وانکومایسین خوراکی و زئاردیا و انتاموبایستولیتیکا توسط مترونیدازول درمان شوند (DuPont, ۲۰۱۴؛ Rocha-Castro, ۲۰۱۶).

توصیه می‌کنند. پاتوژن‌های اختصاصی پس از شناسایی درمان می‌شوند (جدول ۴-۵۴). سندرم‌هایی که معمولاً نیازی به درمان ندارند عبارتند از سندرم‌های ناشی از اشرشیاکلی، گونه‌های استافیلوکوک، باسیلوس سرئوس و ویروس شبه نورواک. بیماری شدید ناشی از سالمونلا توسط

عفونت کلسترید بوم دیفیسیل

این باسیل بی‌هوازی گرم مثبت از طریق مدفوع - دهان منتقل می‌شود و شایع‌ترین عفونت بیمارستانی در ایالات متحده است. در سال ۲۰۱۱، ۴۵۳۰۰۰ مورد C دیفیسیل و ۲۹۰۰۰ مرگ ناشی از آن توسط مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC) گزارش شد (Lessa, ۲۰۱۵). مهم‌ترین عامل خطر، استفاده از آنتی‌بیوتیک است و بیشترین خطر را آمینوپنی‌سیلین‌ها، کلیندامایسین، سفالوسپورین‌ها و فلوروکینولون‌ها دارند. سایر عوامل خطر عبارتند از بیماری التهابی روده، سرکوب ایمنی، سن بالا و جراحی گوارشی. اکثر موارد، به صورت اکتسابی از بیمارستان است، با این حال، موارد اکتسابی از اجتماع نیز در حال شایع شدن است (Leffler, ۲۰۱۵). در موارد کولیت شدید، میزان مرگومیر ناشی از عفونت، ۵ درصد است.

تشخیص از طریق ارزیابی ایمنی آنزیمی برای یافتن سموم موجود در مدفوع یا آزمایشات مبتنی بر DNA که ژن‌های سم را شناسایی می‌کنند، مسجل می‌شود. تنها بیماران دچار اسهال باید بررسی شوند، و آزمایش بعد از درمان توصیه نمی‌شود. پیشگیری از طریق شستشوی دست با آب و صابون صورت می‌گیرد و افراد آلوده باید ایزوله شوند. درمان با مترونیدازول یا وانکومایسین خوراکی انجام می‌شود. احتمال عود بعد از یک دوره اولیه، ۲۰ درصد است. پیوند میکروبی مدفوع^۱ می‌تواند به عنوان استاندارد درمان کولیت کلستریدیایی راجعه مطرح شود.

■ بیماری التهابی روده

دو فرم احتمالاً غیر عفونی بیماری‌های التهابی روده شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون می‌باشد. به دلیل یکسان نبودن درمان، افتراق این دو بیماری مهم است. کولیت اولسراتیو و بیماری کرون، در برخی فاکتورها مشترک بوده و چنانچه بیماری کرون تنها کولون را درگیر نموده باشد، گاه افتراق این دو از یکدیگر ناممکن است. در جدول ۵-۵۴، یک سری خصوصیات برجسته بالینی و آزمایشگاهی فهرست شده است که امکان افتراق این دو بیماری را در اکثر موارد فراهم می‌آورد. اتیوپاتوزن این دو اختلال، نامشخص است، اما استعداد ژنتیکی در ایجاد هر دو بیماری نقش دارد. عقیده بر این است که التهاب،

از پاسخ نامناسب سیستم ایمنی مخاطی به فلور نرمال باکتریایی ناشی می‌شود؛ این پاسخ ممکن است دارای یک جزء خودایمنی نیز باشد (Friedman, ۲۰۱۵).

کولیت اولسراتیو

در کولیت اولسراتیو، التهاب به لایه‌های سطحی مجرای کولون محدود است؛ التهاب اغلب از رکتوم آغاز شده و به قسمت‌های پروگزیمال گسترش می‌یابد. در ۴۰٪ موارد، بیماری محدود به رکتوم و رکتوسیگموئید است و ۲۰٪ پان‌کولیت دارند. به علل ناشناخته‌ای، آپاندکتومی قبلی اثر محافظتی در مقابل ایجاد کولیت اولسراتیو دارد (Friedman, ۲۰۱۵). یافته‌های اندوسکوپی شامل گرانولاریته و شکنندگی مخاط است که در بین آنها، زخم‌های مخاطی و آگزوداری موکوسی-چرکی مشاهده می‌گردند (تصویر ۲-۵۴).

علائم اصلی کولیت اولسراتیو عبارتند از اسهال، خونریزی رکتال، تنموس و کرامپ‌های شکمی. بیماری می‌تواند حاد یا متناوب باشد و با حملات تشدید و فروکش مشخص می‌شود. مگا کولون توکسیک و خونریزی فاجعه‌بار عوارض به خصوص خطرناکی هستند که ممکن است کولکتومی را ایجاب کنند. تظاهرات خارج روده‌ای عبارتند از آرتریت، یووئیت و اریتم ندوزوم. مشکل جدی دیگر این است که خطر سرطان کولون به ۱ درصد در سال می‌رسد. هم در کولیت اولسراتیو و هم در بیماری کرون نگرانی درباره خطر احتمالی افزایش یافته ترومبوآمبولی وجود دارد (Kappelman, ۲۰۱۱; Novacek, ۲۰۱۰).

بیماری کرون

بیماری کرون که انتريت منطقه‌ای، ایلئیت کرون و کولیت گرانولوماتوز نیز نامیده می‌شود تظاهرات متغیرتری نسبت به کولیت اولسراتیو دارد. این بیماری نه تنها مخاط روده را درگیر می‌کند، بلکه می‌تواند لایه‌های عمقی‌تر (و گاه حتی تمام جدار روده) را نیز درگیر نماید (تصویر ۲-۵۴). ضایعات ممکن است در کل مجرای گوارشی از دهان تا مقعد دیده شوند (Friedman

| جدول ۵-۵۴. برخی از ویژگی‌های مشترک و تمایزدهنده بیماری التهابی روده | |
|---|--|
| کولیت اولسراتیو | بیماری کولون |
| ویژگی‌های مشترک | |
| ارشی | بیش از ۱۰۰ لوکوس ژنتیکی مرتبط با بیماری - یک سوم مشترک هستند؛ غلبه درگیری در افراد یهودی؛ در ۵ تا ۱۰٪ موارد خانوادگی است؛ سندرم ترنر؛ اختلال تنظیم ایمنی |
| غیره | مزمّن و متناوب با حملات تشدید و فروکش؛ تظاهرات خارج روده‌ای؛ آرتريت؛ اريتما ندوزوم؛ یوئیت |
| ویژگی‌های افتراق دهنده | |
| علائم مازور | اسهال، تنموس، خونریزی رکتال، کرامپ، درد؛ مزمّن و متناوب |
| درگیری روده | فیبرواستئوتیک: درد کولیکی راجعه RLQ؛ تب فیبستولیزه کننده: جلدی، مئانه، بین روده‌ای لایه‌های عمقی روده کوچک و بزرگ، معمولاً ترانس مورال؛ درگیری یکپارچه نیست؛ تنگی و فیستول |
| اندوسکوپی | مخاط و زیر مخاط روده بزرگ، معمولاً از رکتوم آغاز می‌شود (۴۰٪ موارد فقط پروکتیت)، بیماری مداوم |
| آنتی‌بادی‌های سرم | مخاط قرمز رنگ گرانولر و شکننده، درگیری رکتوم |
| عوارض | ضد نوتروفیل سیتوپلاسمی (PANCA) ~ ۷۰٪ مگاکولون توکسیک، تنگی، آرتريت، سرطان (۳-۵٪) |
| درمان | طبی، پروکتوکولکتومی درمانی است. طبی؛ سگمنتال و رزکسیون فیستول |
| RLQ: ربع تحتانی راست شکم | |

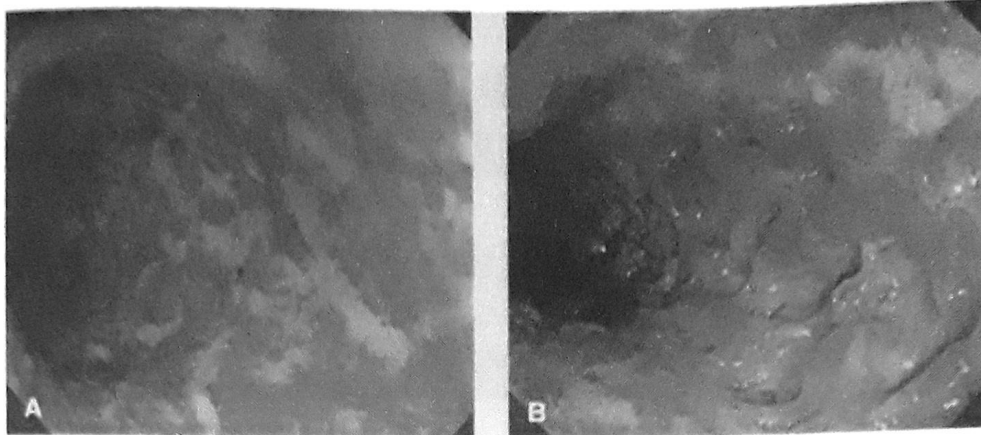
است. نکته مهم این جاست که بیماری کرون را نمی‌توان از طریق طبی یا جراحی درمان نمود. حدود یک سوم از بیماران در نخستین سال پس از تشخیص، به جراحی نیازمند می‌شوند؛ پس از آن، سالانه ۵ درصد از بیماران به جراحی نیاز پیدا می‌کنند. آرتريت واکنشی شایع بوده و خطر سرطان دستگاه گوارش به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابد.

بیماری التهابی روده و باروری

تمام بیماری‌های طبی مزمّن می‌توانند باعث کاهش باروری

۲۰۱۵). اما درگیری اغلب حالت سگمنتال دارد. حدوداً در ۳۰ درصد از موارد درگیری روده کوچک، در ۲۵ درصد درگیری ایزوله کولون و در ۴۰ درصد درگیری همزمان ایلئوم ترمینال و کولون وجود دارد. فیستول‌ها و آبسه‌های پری رکتال در یک سوم بیماران دچار درگیری کولون دیده می‌شوند.

علائم بیماری به بخش مبتلا بستگی دارد. به این ترتیب، علائم ممکن است شامل موارد ذیل باشند: درد کرامپی ربع تحتانی راست شکم، اسهال، کاهش وزن، تب خفیف و علائم انسدادی. بیماری مزمّن بوده و با دوره‌هایی از عود و بهبود همراه



تصویر ۵۴-۲. علل کولیت. A. کولیت اولسراتیو مزمن با زخم‌ها و اگزوراهای مزمن. B. کولیت کرون به همراه زخم‌های عمیق.

التهابی روده در دوران بارداری نسبت به دوره پیش از لقاح کاهش می‌یابد. با آن که عود بیماری در اکثر افرادی که در اوایل بارداری دچار حالات خاموش بیماری هستند، ناشایع است، اما بیماری در صورت عود می‌تواند شدید باشد. به عکس، وجود شکل فعال بیماری در اوایل حاملگی احتمال بد بودن پیامد بارداری را افزایش می‌دهد. به‌طور کلی می‌توان اکثر رژیم‌های درمانی معمول را در دوران بارداری نیز ادامه داد. در صورت نیاز به اقدامات درمانی مستقیم، بایستی بررسی‌های تشخیصی را کامل نموده و چنانچه جراحی اندیکاسیون داشته باشد، جراحی انجام شود. نیمی از زنانی که با موفقیت بارداری خود را پشت سر گذاشته‌اند، بهبود کیفیت سلامت و زندگی خود را گزارش نموده‌اند (Ananthakrishnan, ۲۰۱۲).

در نگاه اول با مد نظر قرار دادن اثرات بیماری التهابی روده بر روی بارداری این احتمال مطرح می‌شود که ممکن است میزان پیامدهای نامطلوب بارداری در زنان مبتلا افزایش یابد (Boyd, ۲۰۱۵؛ Cornish, ۲۰۱۲؛ Getahun, ۲۰۱۴). در ابتدا این امر به این حقیقت که اکثر مطالعات شامل زنان مبتلا به هر یک از اشکال بیماری بود نسبت داده شد. بیماری کرون به ویژه با عوارض بیشتری همراه است (Dominitz, ۲۰۰۲؛ Stephansson, ۲۰۱۰). اما براساس گفته Reddy (۲۰۰۸) و سایرین، این پیامدهای نامطلوب در زنان مبتلا به بیماری شدید و عودهای مکرر رخ داد. در مطالعه آینده‌نگر مورد شاهده

شوند. با این حال طبق نظر Mahadevan (۲۰۰۶a)، مگر در صورت انجام عمل جراحی به علت درگیری شدید روده‌ای، قدرت باروری بیماران نرمال خواهد بود. Alstead (۲۰۰۳) نیز گزارش نمود که با بهبود بیماری، قدرت باروری کاهش یافته زنان مبتلا به بیماری کرون به حالت طبیعی بازگشت. در زنانی که نیازمند رزکسیون جراحی هستند، آناستوموز لاپاروسکوپیک با نرخ بالاتر باروری همراه است (Beyer-Berjot, ۲۰۱۳). علی‌رغم اینکه پس از انجام کولکتومی، باروری بهبود می‌یابد اما نیمی از زنان همچنان نابارور باقی می‌مانند (Bartels, ۲۰۱۲). در اثر آناستاموز کیسه ایلئوم - مقعد^۱ عملکرد جنسی و باروری تنها به صورت خفیفی تحت تأثیر قرار می‌گیرد (Hor, ۲۰۱۶). کاهش قدرت باروری ممکن است تا حدی ناشی از سولفاسالازین باشد که سبب بروز اختلال غیر قابل بازگشت اسپرم می‌شود (Feagins, ۲۰۰۹).

بیماری التهابی روده و بارداری

کولیت اولسراتیو و بیماری کرون در زنان جوان نسبتاً شایع بوده و از این رو در دوران بارداری به کرات با آنها مواجه می‌شویم. در این زمینه، مواردی کلی را می‌توان طرح نمود. این اتفاق نظر وجود دارد که حاملگی احتمال حملات بیماری التهابی روده را افزایش نمی‌دهد (Mahadevan, ۲۰۱۵). Riis و همکاران وی (۲۰۰۶) با تحت نظر قرار دادن زنان مبتلا به بیماری التهابی روده به مدت ۱۰ سال دریافتند که احتمال حملات بیماری

۱- ileal pouch-anal anastomosis

نگهدارنده مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. بیماری مقاوم به درمان با استفاده از داروهای تنظیم‌کننده ایمنی نظیر آزاتیوپرین، ۶-مرکاپتوپورین یا سیکلوسپورین که در بارداری خطری ندارند، کنترل می‌شود (Briggs، ۲۰۱۵؛ Mozaffari، ۲۰۱۵). نکته مهم این است که متوترکسات در دوران بارداری کنترااندیکه است.

در گذشته، درمان بیولوژیکی تنها در موارد مقاوم متوسط تا شدید بیماری مورد استفاده قرار می‌گرفت. اما امروزه به علت اثرات قابل توجه این داروها، به صورت شایعی در موارد شدید بیماری از همان ابتدا برای پیشگیری از ایجاد عوارض استفاده می‌شوند. این داروها آنتی‌بادی‌هایی بر علیه فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-alpha) هستند. داروهایی که برای درمان کولیت اولسراتیو تأیید شده‌اند عبارتند از اینفلیکسیماب (Remicade)، آدالیموماب (Humira)، و لگی‌نوماب (Simponi). این داروها به صورت داخل وریدی یا زیر جلدی تجویز می‌شوند. مطالعات متعددی بی‌خطر بودن این داروها را در بارداری ثابت کرده‌اند، اما نگرانی‌هایی بر این مبنی وجود دارند که قطع کردن این داروها ممکن است موجب عود بیماری شود (Torres، ۲۰۱۵). نگرانی دیگر این است که این داروها ممکن است موجب سرکوب ایمنی نوزاد شوند (Bröms، ۲۰۱۶؛ Diav-Citrin، ۲۰۱۴؛ Gisbert، ۲۰۱۳).

در صورت وجود اندیکاسیون، از اندوسکوپ کولورکتال استفاده می‌شود (Katz، ۲۰۰۲). در کولیت فولمینان در دوران بارداری، کولکتومی و استومی می‌تواند جان فرد را نجات دهد و در تمام سه ماهه‌های بارداری انجام گرفته است. Dozois و همکاران وی (۲۰۰۶) با بررسی ۴۲ مورد کولکتومی به علت کولیت فولمینان به این نتیجه رسیدند که پیامدهای بارداری در گزارشاتی که اخیراً منتشر شده‌اند، خوب بوده‌اند. اکثر زنان تحت کولکتومی کامل یا نسبی قرار می‌گیرند؛ با این حال، Ooi و همکاران وی (۲۰۰۳)، کولوستومی توأم با دکمپرسیون همراه با ایلئوستومی را در دو زن باردار ۱۰ و ۱۶ هفته گزارش نمودند. در زنانی که دوره‌های تشدید طولانی دارند، گاهی تغذیه وریدی لازم می‌شود.

متداول است که در زنان غیربارداری که به علت کولیت اولسراتیو تحت پروکتوکولکتومی قرار می‌گیرند، یک پاچ ایلئال

ECCO-EpiCom بر روی ۳۳۲ زن باردار مبتلا به بیماری التهابی، Bortoli و همکاران (۲۰۱۱) به این نتیجه رسیدند که نتایج بارداری در زنان مبتلا به کولیت اولسراتیو یا بیماری کرون مشابه زنان باردار طبیعی بود. نکته مهم این است که میزان مرگومیر پری‌ناتال به طور قابل توجهی افزایش نمی‌یابد.

کولیت اولسراتیو و بارداری. بارداری اثری قابل توجه بر روی کولیت اولسراتیو ندارد. Fonager و همکاران وی (۱۹۹۸) با متآنالیز ۷۵۵ مورد بارداری به این نتیجه رسیدند که در قریب به یک سوم از بارداری‌ها، کولیت اولسراتیوی که در زمان لقاح خاموش بوده است، تشدید یافته است. در صورت وجود بیماری فعال در زمان لقاح، بیماری در ۴۵ درصد از موارد تشدید یافته، در ۲۵ درصد از موارد بدون تغییر مانده و تنها در ۲۵ درصد از موارد بهبود می‌یابد. این یافته‌ها مشابه نتایج تحقیقات گسترده Miller (۱۹۸۶) یک گزارش از Oron و همکاران (۲۰۱۲) هستند.

در یک سوم این زنان پوکی استخوان عارضه قابل توجهی است، و بنابراین، ویتامین D (۸۰۰ IU روزانه) و کلسیم (۱۲۰۰ mg روزانه) تجویز می‌شود. توصیه می‌شود که قبل از بارداری و در طول سه ماهه اول، برای پیشگیری از نقایص لوله‌عصبی، فولیک‌اسید خوراکی ۴ mg روزانه تجویز شود. فولیک‌اسید با دوز بالا تجویز می‌شود تا با اثرات ضد فولات سولفاسالازین مقابله کند. حملات شعله‌ور شدن ممکن است در اثر استرس روانی ایجاد شوند و اطمینان بخشی اهمیت دارد.

درمان کولیت تقریباً مشابه درمان در افراد غیرباردار است. درمان کولیت فعال تقریباً مشابه درمان در افراد غیرباردار است. درمان کولیت فعال و همچنین درمان نگه‌دارنده با داروهای حاوی ۵-آمینوسالسیلیک‌اسید (5-ASA) یا مزالامین است. سولفاسالازین (Azulfidine) پروتوتایپ این داروهاست و بخش 5-ASA آن از ساخت پروستاگلاندین در مخاط کولون جلوگیری می‌کند. سایر داروها عبارتند از آلسالازین (Dipentum)، بالسالازید (Colazal) و مشتقات با رهش تأخیری 5-ASA (Lialda، Pentasa، Asacol، Apriso). گلوکوکورتیکوئیدها به صورت خوراکی، وریدی یا توسط انما در بیماری شدیدی که به 5-ASA پاسخ نمی‌دهد تجویز می‌شوند اما برای درمان

ساخته شده و آناستوموز آنال کامل می‌شود. در زنانی که این عمل را قبل از بارداری انجام می‌دهند، عملکرد جنسی و باروری بهبود می‌بخشد (Cornish, ۲۰۰۷). معایب آن عبارتند از افزایش حرکات روده، بی‌اختیاری مدفوع و پوچیت. پوچیت^۱ به معنای التهاب کیسه (pouch) ایلئوآنال است؛ این التهاب می‌تواند ناشی از موارد ذیل باشد: تکثیر باکتری‌ها و استاز. این التهاب عموماً به سفالوسپورین‌ها یا مترونیدازول پاسخ می‌دهد. در یک مورد نادر، ایجاد چسبندگی به رحم در حال رشد سبب پرفوراسیون پاچ ایلئال شد (Aouthmany, ۲۰۰۴).

زنانی که سابقه انجام پروکتوکولکتومی و آناستوموز پاچ ایلئال - آنال دارند می‌توانند بی‌خطر وضع حمل طبیعی داشته باشند (Ravid, ۲۰۰۲). Hahnloser (۲۰۰۴) روش زایمان را در ۲۳۵ بارداری قبل و ۲۳۲ بارداری پس از جراحی پاچ ایلئوآنال مورد بررسی قرار داد. نتایج عملکردی مشابه بود و نتیجه این بود که زایمان سزارین می‌بایست تنها در صورت وجود اندیکاسیون مامایی انجام شود. انسداد پاچ ایلئوآنال پس از زایمان سزارین توصیف شده است (Malecki, ۲۰۱۰).

همان‌طور که پیش‌تر بحث شد کولیت اولسراتیو آثار نامطلوب اندکی بر پیامد بارداری دارد. Modigliani (۲۰۰۰) با بررسی پیامدهای ۲۳۹۸ مورد حاملگی در زنان مبتلا به کولیت دریافت که پیامدهای پری‌ناتال در این افراد، تفاوت چندانی با جمعیت عمومی ندارد. خصوصاً نرخ بروز سقط خودبه‌خودی، زایمان پره‌ترم و مرده‌زایی، به نحو قابل توجهی پایین بود. Dominitz و همکاران وی (۲۰۰۲) با انجام یک مطالعه کوهورت جمعیتی در ایالت واشنگتن، پیامدهای بارداری را در ۱۰۷ زن مبتلا به کولیت اولسراتیو مورد بررسی قرار دادند. به جز دو استثنا، پیامدهای حاملگی در این بیماران، مشابه پیامدهای ۱۳۰۸ مورد حاملگی در افراد نرمال بود. یکی از موارد استثنا، افزایش غیرقابل توجیه بروز ناهنجاری‌های مادرزادی بود. در این بررسی و سایر بررسی‌ها، میزان وضع حمل سزارین در مقایسه با گروه شاهد طبیعی افزایش قابل ملاحظه‌ای داشت (Mahadevan, ۲۰۱۵). مطالعه ECCO-Epicom که پیش‌تر مطرح شد، پیامدهای مشابهی را در ۱۸۷ زن مبتلا به کولیت اولسراتیو در مقایسه با افراد کنترل گزارش کرده است (Bortoli, ۲۰۱۱).

بیماری کرون و بارداری. به‌طور کلی، فعالیت بیماری به وضعیت آن در حول‌وحوش زمان لقاح بستگی دارد. Fonager و همکاران وی (۱۹۹۸) با انجام یک مطالعه کوهورت، پیامدهای ۲۷۹ مورد حاملگی را براساس فعالیت بیماری در زمان لقاح مورد بررسی قرار دادند. از بین ۱۸۶ زنی که بیماری آنها در زمان لقاح غیرفعال بود، تنها یک چهارم دچار عود بیماری در دوران بارداری گردیدند. در مقابل، از میان ۹۳ زنی که بیماری آنها در زمان لقاح فعال بود، دو سوم دچار تشدید بیماری شده یا بیماری آنها تغییری نکرد. Miller (۱۹۸۶) و هم‌چنین Oron و همکاران (۲۰۱۲) نیز پیش‌تر یافته‌های مشابهی را گزارش نموده بود.

مکمل‌های کلسیم، ویتامین D، و فولیک اسید همانند کولیت اولسراتیو به بیماران تجویز می‌شوند. هیچ رژیم درمانی وجود ندارد که جهت درمان نگه‌دارنده طی دوره‌های بدون علامت در همه بیماران مؤثر باشد. در برخی از بیماران سولفاسالازین مؤثر است، اما ترکیبات جدیدتر 5-ASA بهتر تحمل می‌شوند. درمان با پردنیزون، حملات شعله‌ور شدن متوسط تا شدید را کنترل می‌کند، اما در درگیری روده کوچک تأثیر کمتری دارد. داروهای تعدیل‌کننده ایمنی نظیر آزاتیوپرین، ۶- مرکاپتوپورین و سیکلوسپورین در بیماری فعال و جهت درمان نگه‌دارنده استفاده شده و در بارداری تقریباً بی‌خطر به نظر می‌رسند (Briggs, ۲۰۱۵؛ Chande, ۲۰۱۵). همان‌طور که در فصل ۱۲ بحث شد، متوتروکسات، مایکوفنولات موفتیل و مایکوفنولیک اسید در دوران بارداری کنترااندیکه هستند (Briggs, ۲۰۱۵؛ FDA, ۲۰۰۸).

همانند کولیت اولسراتیو، درمان با آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد عامل نکروز تومور، اغلب از همان ابتدا در موارد بیماری کرون فعال و رژیم نگه‌دارنده مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروهای بیولوژیک عبارتند از اینفلیکسیماب، آدالیموماب، سرتولیزوماب (Cimzia)، ناتالیزوماب (Tysabri)، و دولیزوماب (Entyvio). همانگونه که شرح داده شد، این دسته داروهای تعدیل‌کننده ایمنی در بارداری بی‌خطر در نظر گرفته می‌شوند (Briggs, ۲۰۱۵؛ Clowse, ۲۰۱۵). قطع این داروها ممکن است منجر به عود شود (Torres, ۲۰۱۵).

یافته بود. هرچند در این مطالعه قدیمی تنها یک سوم از ۸۲ بیمار مورد بررسی، تحت زایمان سزارین قرار گرفته بودند، اما Takahashi و همکاران وی (۲۰۰۷) گزارش نمودند که ۶ مورد از ۷ زایمان سزارین انجام شده در زنان مبتلا به کرون و دارای استوما انجام گرفته بودند. با این که چسبندگی‌ها معمولاً با یک ایلئوستومی انسداد یافته همراهند، رحم بزرگ شده نیز می‌تواند موجب انسداد شود (Porter, ۲۰۱۴). خوشبختانه Farouk و همکاران وی (۲۰۰۰) گزارش نمودند که بارداری باعث بدتر شدن عملکرد طولانی مدت استومی نمی‌شود.

■ انسداد روده

بروز انسداد روده در دوران بارداری افزایش نمی‌یابد؛ در دوران حاملگی، تشخیص انسداد روده عموماً دشوارتر است. Meyerson و همکاران وی (۱۹۹۵) با انجام یک بررسی در دو بیمارستان دیترویت، نرخ بروز انسداد روده را ظرف ۲۰ سال، ۱ مورد به ازای هر ۱۷۰۰۰ زایمان گزارش نمودند. در یک مطالعه، بیماری ناشی از چسبندگی که سبب انسداد روده کوچک می‌شود، دومین علت شایع شکم حاد در بارداری پس از آپاندیسیت (به ترتیب ۱۵ و ۳۰ درصد) مطرح شد (Unal, ۲۰۱۱). انسداد روده در قریب به نیمی از موارد، به دنبال چسبندگی‌های ناشی از جراحی قبلی لگن (از جمله زایمان سزارین) روی می‌دهد. (Al-Sunaidi, ۲۰۰۶؛ Andolf, ۲۰۱۰؛ Lyell, ۲۰۱۱). ۲۵ درصد دیگر از چسبندگی‌های روده کوچک، ناشی از ولولوس (سیگموئید، سکوم یا روده کوچک) است. چسبندگی‌های ناشی از ولولوس، در اواخر بارداری یا اوایل دوره نفاس روی می‌دهند (Bade, ۲۰۱۴؛ Biswas, ۲۰۰۶؛ Al Maksoud, ۲۰۱۵). انسداد روده کوچک در بارداری به دنبال انجام جراحی محبوب بای‌پس Roux-en-Y معده گزارش شده است (Bokslag, ۲۰۱۴؛ Wax, ۲۰۱۳). گاهی اوقات اینتوسپشن رخ می‌دهد (Bosman, ۲۰۱۴؛ Harma, ۲۰۱۱). انسداد روده پس از جراحی کورکتال سرطان در زنانی که تحت عمل جراحی باز در مقابل عمل لاپاروسکوپی قرار گرفته بودند سه برابر افزایش داشت (Haggard, ۲۰۱۳). در نهایت،

لئوسکوپی یا جراحی محافظه‌کارانه در عوارض بیماری اندریکسون دارند. بیماران دچار درگیری روده کوچک به احتمال بیشتری به دلیل عوارضی نظیر فیستول، تنگی، آبسه و بیماری مقاوم به درمان به جراحی نیاز پیدا می‌کنند. Woolfson (۱۹۹۰) توصیف کرده است که در ۵ درصد بارداری‌ها به جراحی شکمی نیاز پیدا شده بود. استفاده از تغذیه وریدی در طول دوره‌های شدید عود موفقیت‌آمیز بوده است (Russo-Stieglitz, ۱۹۹۹). افرادی که کولستومی لوپ ایثال دارند مشکلات قابل توجهی دارند. زنانی که فیستول پری‌آنال دارند (به جز فیستول رکتوآنال) می‌توانند بدون بروز عوارض زایمان طبیعی داشته باشند (Forsnes, ۱۹۹۹؛ Takahashi, ۲۰۰۷).

همانطور که بحث شد، احتمال این که بیماری کرون موجب پیامدهای نامطلوب بارداری شود نسبت به کولیت اولسراتیو بیشتر است (Stephansson, ۲۰۱۰). احتمالاً پیامدها با فعالیت بیماری در ارتباطند. با این حال Norgard و همکاران وی (۲۰۰۷) با انجام یک مطالعه مورد-شاهدی^۱ در دانمارک به این نتیجه رسیدند که خطر زایمان پره‌ترم، دو برابر افزایش می‌یابد. Dominitz و همکاران وی (۲۰۰۲) نیز با بررسی ۱۴۹ زن باردار مبتلا به بیماری کرون، گزارش نمودند که خطر زایمان پره‌ترم، وزن کم هنگام تولد و محدودیت رشد جنین و زایمان سزارین ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد. با این حال به خاطر بیاورید که در مطالعه آینده‌نگر ECCO-Epicom نتایج بارداری مشابه بارداری‌های طبیعی گزارش شده بود.

■ استومی و بارداری

در دوران بارداری، کولوستومی و ایلئوستومی می‌توانند به علت موقعیت خود، مشکل‌ساز شوند (Hlux, ۲۰۱۰؛ Gopal و همکاران وی (۱۹۸۵) با بررسی ۸۲ مورد بارداری در ۶۶ زنی که تحت استومی قرار گرفته بودند به این نتیجه رسیدند که هر چند عملکرد نامناسب استومی شایع است، اما این اختلال عملکرد در تمام موارد به درمان‌های محافظه‌کارانه پاسخ می‌دهد. با این حال، مداخله جراحی در سه نفر از ۶ زنی که دچار انسداد روده شده بودند و نیز در چهار بیماری که دچار پرولاپس ایلئوستومی شده بودند (روی هم‌رفته در تقریباً ۱۰ درصد از بیماران) ضرورت

تشخیص انسداد روده کوچک برخوردار است. ما و دیگران به این نتیجه رسیدیم استفاده از CT اسکن و MRI می تواند مفید واقع شود (Biswas, ۲۰۰۶; Essilfie, ۲۰۰۷; McKenna, ۲۰۰۷). کولونوسکوپی می تواند در ولولوس کولون هم تشخیصی و هم درمانی باشد (Dray, ۲۰۱۲; Khan, ۲۰۱۲).

در دوران بارداری، نرخ مرگومیر ناشی از انسداد به علل دیل می تواند بالا باشد؛ دشوار بودن تشخیص و اثر این رو تأخیر در تشخیص؛ امتناع از عمل جراحی در دوران بارداری؛ و نیاز به اعمال جراحی اورژانس (Firstenberg, ۱۹۹۸; Shui, ۲۰۱۱). Perdue و همکاران وی (۱۹۹۲) با بررسی ۶۶ مورد حاملگی، نرخ مرگومیر مادر و جنین را به ترتیب ۶ و ۲۶ درصد گزارش نمودند. دو نفر از چهار زن فوت شده، در اواخر بارداری دچار پارگی روده ناشی از ولولوس سکوم یا سیگموئید در اثر چسبندگی شدند.



تصویر ۳-۵۴: توله از داخل خم شده^۱ که ویژگی خاص ولولوس سیگموئید در رادیوگرافی شکمی است.

■ انسداد کاذب کولون

انسداد کاذب کولون که تحت عنوان سندرم Ogilvie نیز شناخته می شود، به دنبال ایلئوس آدینامیک کولون روی می دهد. این بیماری با اتساع شدید شکم و دیلاتاسیون سکوم و نیمه راست کولون مشخص می شود. حدود ۱۰ درصد از موارد، در دوران بارداری بروز می نمایند و شیوع آن در حد یک در ۱۵۰۰ وضع حمل گزارش شد (Reeves, ۲۰۱۵). این سندرم عموماً پس از زایمان روی می دهد، اما گه گاه ممکن است پیش از زایمان نیز بروز نماید (Tung, ۲۰۰۸). پارگی روده متسع نیز - هرچند به طور نادر - ممکن است روی دهد (Singh, ۲۰۰۵). در اکثر موارد، انفوزیون داخل وریدی نئوستیگمین (۲mg) می تواند موجب دکمپرسیون سریع روده گردد (Song, ۲۰۱۵). در برخی موارد، از دکمپرسیون کولونوسکوپی استفاده می شود؛ در صورت سوراخ شدگی روده ها، لاپاروتومی انجام می گیرد (De Giorgio, ۲۰۰۹; Rawlings, ۲۰۱۰).

■ آپاندیسیت

بروز آپاندیسیت در طول زندگی از ۷ تا ۱۰ درصد متغیر است

Serra و همکاران (۲۰۱۴) فتق شکمی بزرگی را در همراهی با انسداد روده شرح دادند.

در دوران بارداری، اکثر موارد انسداد روده ناشی از فشار رحم در حال رشد بر روی چسبندگی های روده ای هستند. طبق نظر Bohon و Davis (۱۹۸۳) در موارد ذیل، احتمال این مسأله بیشتر است: (۱) در حول وحوش اواسط بارداری که رحم به یکی از احشای شکمی تبدیل می شود؛ (۲) در سه ماه سوم که سر جنین نزول می کند؛ و (۳) بلافاصله پس از زایمان که اندازه رحم به طور حاد تغییر می نماید. Perdue و همکاران وی (۱۹۹۲) گزارش کردند که ۹۸ درصد از زنان باردار، دچار درد مداوم یا کولیکی شکم و ۸۰٪ دچار تهوع و استفراغ می گردند. تندرئس شکم در ۷۰ درصد از موارد و سمع غیرطبیعی شکم تنها در ۵۵ درصد موارد وجود داشتند. رادیوگرافی ساده شکم پس از تجویز ماده حاجب محلول، شواهدی از انسداد را در ۹۰ درصد از زنان نشان داد (شکل ۳-۵۴). با این حال رادیوگرافی ساده، از دقت کمی در

درد ربع تحتانی راست شکم شایع‌ترین است، اما با جابجایی آپاندیس درد اغلب به سمت بالا مهاجرت می‌کند (Mourad, ۲۰۰۰). در صورت شک به آپاندیسیت جهت ارزیابی، انجام تصویربرداری با سونوگرافی شکمی منطقی است و به رد علل مامایی ربع تحتانی راست شکم نیز کمک می‌کند (Butala, ۲۰۱۰). با این حال، انجام سونوگرافی با فشار درجه بندی شده^۱ در دوران بارداری دشوار است؛ این امر ناشی از جابه‌جایی سکوم و فشار وارد شده از سوی رحم است (Pedrosa, ۲۰۰۹). جهت تأیید موارد مشکوک آپاندیسیت، توموگرافی کامپیوتری (CT) آپاندیس دقیق‌تر و حساس‌تر از سونوگرافی می‌باشد (Katz, ۲۰۱۲; Raman, ۲۰۰۸). جهت کاهش میزان اشعه وارد شده به جنین می‌توان نماهای خاصی را طراحی نمود (فصل ۴۶). به طور کلی پذیرفته شده است که MRI مدالیت^۲ ترجیحی برای ارزیابی آپاندیسیت مشکوک در طول بارداری است (شکل ۴-۵). MRI دقت و بازدهی تشخیصی بالایی دارد و تشخیص‌های جایگزین را مطرح می‌کند (Fonseca, ۲۰۱۴; Theilen, ۲۰۱۵). در یک متآنالیز مقادیر پیش‌بینی کننده مثبت و منفی MRI را به ترتیب ۹۰ و ۹۹/۵ درصد گزارش کرد (Blumenfeld, ۲۰۱۱). Burke و همکاران (۲۰۱۵) یافته‌های مشابهی را گزارش کردند. Kastenberگ و همکاران (۲۰۱۳). با استفاده از مدل تحلیل تصمیم، دریافتند که CT و MRI هزینه اثر بخشی مناسبی داشتند. این نتیجه در مطالعه بالینی بیش از ۷۰۰۰ مورد گزارش شده توسط Fonseca و همکاران (۲۰۱۴) تأیید شد.

درمان

در صورت شک به آپاندیسیت، درمان شامل انجام فوری جراحی تجسسی است. هرچند خطاهای تشخیصی گاه منجر به برداشت آپاندیس نرمال می‌گردند، اما این کار بهتر از آن است که جراحی به تعویق انداخته شده و پریتونیت ژنرالیزه ایجاد گردد (Abbasi, ۲۰۱۴). در اکثر گزارش‌ها، تشخیص در ۶۰ تا ۷۰ درصد از زنان بارداری که تحت جراحی تجسسی قرار می‌گیرند، تأیید شده

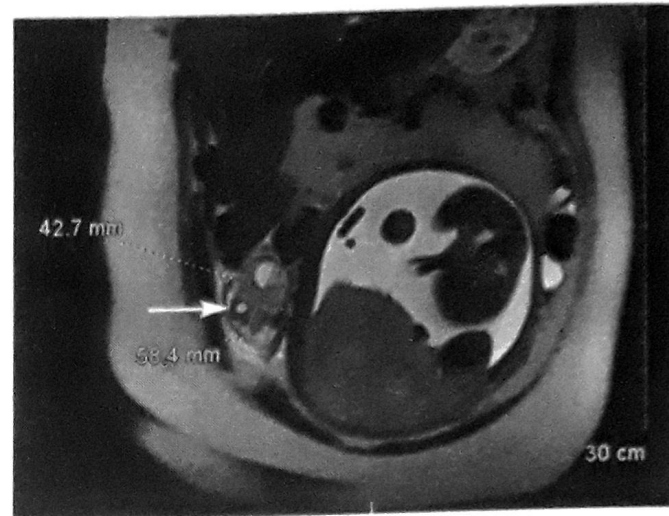
(Flum, ۲۰۱۵). بنابراین عجیب نیست که ارزیابی احتمال آپاندیسیت در طول بارداری نسبتاً شایع است. Theilen و همکاران (۲۰۱۵) مطالعه‌ای را بر روی ۱۷۱ زن در دوره ۵ ساله انجام دادند، اما نهایتاً تنها ۱۲ زن آپاندیسیت ثابت شده در پاتولوژی داشتند. بعد از ارزیابی بالینی و تصویربرداری، فراوانی موارد مشکوک به آپاندیسیت بسیار کمتر است و فراوانی آپاندیسیت تأیید شده در بیش از ۸ میلیون زن از یک در ۱۰۰۰ تا یک در ۵۵۰۰ تولد متغیر است (Abbasi, ۲۰۱۴; Hee, ۱۹۹۹; Mazze, ۱۹۹۱).

مجدداً تأکید می‌شود که تشخیص آپاندیسیت در دوران بارداری دشوارتر است. این امر تا حدی بدین خاطر است که در بارداری‌های طبیعی نیز تهوع و استفراغ وجود دارد. همچنین با بزرگ شدن رحم، آپاندیس عموماً به سمت بالا و خارج از ربع تحتانی راست شکم جابه‌جا شده و از این رو محل درد و تندرns تغییر می‌نماید (Baer, ۱۹۳۲; Pates, ۲۰۰۹; Erkek, ۲۰۱۵). یکی از علل دیگری که اغلب ذکر می‌شود، وجود درجاتی از لکوسیتوز در بارداری‌های طبیعی است. بنا به دلایل فوق، زنان باردار - خصوصاً کسانی که در اواخر بارداری به سر می‌برند - اغلب دارای یافته‌های بالینی "تیپیک" آپاندیسیت نیستند. آپاندیسیت به‌طور شایع با کوله‌سیستیت، زایمان پیلونفریت، کولیک کلیوی، دکولمان جفت و دژنراسیون لیومیوم رحمی اشتباه گرفته می‌شود.

اکثر گزارش‌ها نشان می‌دهند که با افزایش سن بارداری، نرخ مرگ‌ومیر و موربیدیت^۳ افزایش می‌یابد. با رانده شدن آپاندیس به سمت بالا توسط رحم در حال رشد، احتمال محصور شدن عفونت توسط امتنوم کمتر و کمتر می‌شود. به‌طور مسلم، با افزایش سن بارداری، احتمال سوراخ شدن آپاندیس افزایش می‌یابد (Abbasi, ۲۰۱۴). Andersson (۲۰۰۱) و Ueberrueck (۲۰۰۴) گزارش نمودند که احتمال سوراخ شدن آپاندیس در سه ماهه‌های اول، دوم و سوم، به ترتیب برابر است با ۸، ۱۲ و ۲۰ درصد.

تشخیص

تندرns و درد مداوم شکم، ثابت‌ترین یافته‌های بالینی هستند.



تصویر ۴-۵۴ تصویر MRI قدامی - خلفی یک آبسه اطراف آپاندیس در سه ماهه دوم بارداری. اندازه آبسه تقریباً ۵×۶ cm است و لومن آپاندیس (پیکان) درون توده ربع تحتانی راست شکم مشهود است.

جراحی لاپاروسکوپی پس از هفته‌های ۲۶ بارداری می‌بایست تنها توسط جراحان اندوسکوپی بسیار مجرب انجام شود (Parangi, ۲۰۰۷).

پیش از شروع جراحی تجسسی، تجویز آنتی‌بیوتیک‌های داخل وریدی آغاز می‌گردد؛ به این منظور، عموماً از سفالوسپورین‌های نسل دوم یا پنی‌سلین‌های نسل سوم استفاده می‌شود. مگر در صورت وجود گانگرن، پرفوراسیون و فلگمون دور آپاندیس، درمان ضد میکروبی را می‌توان پس از جراحی قطع نمود. اگر پریتونیت ژنرالیزه روی نداده باشد، پیش‌آگهی عالی است. در هنگام آپاندکتومی به ندرت زایمان سزارین اندیکاسیون می‌یابد. انقباضات رحمی شایع‌اند؛ هرچند برخی پزشکان توصیه می‌کنند که از عوامل توکولیتیک استفاده شود، لیکن ما این کار را توصیه نمی‌کنیم. De Veciana و همکاران وی (۱۹۹۴) گزارش نمودند که تجویز داروهای توکولیتیک، خطر ادم ریوی ناشی از نفوذپذیری را به علت سندرم سپسیس افزایش می‌دهد (فصل ۴۷).

درمان دارویی ضد میکروبی در مقابل جراحی

براساس مطالعاتی در اروپا، بعضی افراد معتقدند که بسیاری از موارد آپاندیسیت را می‌توان به صورت موفقیت‌آمیز با درمان آنتی‌بیوتیکی به تنهایی درمان کرد (Flum, ۲۰۱۵؛ Joo, ۲۰۱۷). در حال حاضر تا زمانی که مطالعات مناسبی بر روی زنان باردار انجام شود، ما این رویکرد را پیشنهاد نمی‌کنیم. در یک مطالعه، ۶ درصد زنان باردار مبتلا به آپاندیسیت به صورت طبی درمان شدند و در این زنان باردار احتمال شوک سپتیک، پریتونیت، ترومبومبولی وریدی در مقایسه با مواردی که تحت جراحی قرار گرفتند، به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر بود (Abbasi, ۲۰۱۴).

پیامدهای بارداری

آپاندیسیت، احتمال سقط یا زایمان پره‌ترم را - خصوصاً در صورت وجود پریتونیت - افزایش می‌دهد. در دو مطالعه، زایمان خودبه‌خودی پس از هفته ۲۳ بارداری به دنبال جراحی آپاندیسیت در مقایسه با جراحی با اندیکاسیون‌های دیگر بیشتر رخ داد (Cohen-Kerem, ۲۰۰۵؛ Mazze, ۱۹۹۱). در یک

است. با این حال همان‌طور که بالا ذکر شد، با انجام CT اسکن و MRI این ارقام افزایش پیدا کرده‌اند (Blumenfeld, ۲۰۱۱؛ Theilen, ۲۰۱۵). نکته مهم این است که دقت تشخیص با سن بارداری رابطه معکوس دارد.

Reedy و همکاران وی (۱۹۹۷) با بررسی پایگاه داده‌ای سوئد گزارش نمودند که پیامدهای پری‌ناتال در قریب به ۲۰۰۰ آپاندکتومی لاپاروسکوپی، مشابه پیامدهای پری‌ناتال در بیش از ۱۵۰۰ مورد لاپاروتومی انجام شده قبل از هفته ۲۰ بارداری است. بالعکس، Wilasrusmee و همکاران (۲۰۱۲) مرگ جنین را در صورت انجام لاپاروسکوپی بالاتر گزارش کرده‌اند. نویسندگان یک مرور جامع جدید ذکر کرده‌اند که سطح شواهد برای اثبات یک رویکرد ترجیحی برای آپاندکتومی کافی نیست. ایشان تصدیق کردند که ممکن است لاپاروسکوپی با احتمال بیشتر سقط جنین همراه باشد (Walker, ۲۰۱۴). در بسیاری از مراکز، آپاندکتومی لاپاروسکوپی در اکثر موارد طی سه ماهه سوم بارداری انجام می‌شود (Donkervoort, ۲۰۱۱). این امر توسط جامعه جراحان گوارش و اندوسکوپی آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است (Pearl, ۲۰۱۷؛ Soper, ۲۰۱۱). برخی بر این عقیده‌اند که

Ann Surg 256(6):1045, 2012

Benson BC, Guinto RE, Parks JR: Primary hyperparathyroidism mimicking hyperemesis gravidarum. *Hawaii J Med Public Health* 72(1):11, 2013

Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al: A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 258(2):275, 2013

Biertho L, Sebahang H, Bamehriz F, et al: Effect of pregnancy on effectiveness of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 20:385, 2006

Bistrian BR, Driscoll DF: Enteral and parenteral nutrition therapy. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2012, p 612

Biswas S, Gray KD, Cotton BA: Intestinal obstruction in pregnancy: a case of small bowel volvulus and review of the literature. *Am Surg* 72:1218, 2006

Blumenfeld YJ, Wong AE, Jafari A, et al: MR imaging in cases of antenatal suspected appendicitis—a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(3):485, 2011

Bokslag A, Jebbink J, De Wit L, et al: Intussusception during pregnancy after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *BMJ Case Rep*, November 18, 2014

Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, et al: Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 120(5):541, 2013

Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al: Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-Epicom study, 2003–2006. *Aliment Pharmacol Ther* 34(7):724, 2011

Bosman WM, Veger HT, Hedeman Joosten PP, et al: Ileocaecal intussusception due to submucosal lipoma in a pregnant woman. *BMJ Case Rep* 2014; pii: bcr2013203110, 2014

Boyd HA, Basit S, Harpoe MC, et al: Inflammatory bowel disease and risk of adverse pregnancy outcomes. *PLoS One* 10(6):e0129567, 2015

Briggs GG, Freeman RK: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2015

Bröms G, Granath F, Ekborn A, et al: Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14(2):234, 2016

Brygger L, Frstrup CW, Harbo FS, et al: Acute gastric incarceration from thoracic herniation in pregnancy following laparoscopic antireflux surgery. *BMJ Case Rep* pii: bcr2012008391, 2013

Burke LM, Bashir MR, Miller FH, et al: Magnetic resonance imaging of acute appendicitis in pregnancy: a 5-year multistitution study. *Am J Obstet Gynecol* 213:693.e1, 2015

Burala P, Greenstein AJ, Sur MD, et al: Surgical management of acute right lower-quadrant pain in pregnancy: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 211(4):491, 2010

Camilleri M, Murray JA: Diarrhea and constipation. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2015, p 264

Cape AV, Mogensen KM, Robinson MK, et al: Peripherally inserted central catheter (PICC) complications during pregnancy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(5):595, 2014

Cappell MS: Risks versus benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8(11):610, 2011

Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N: Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of pregnancy outcome in 20 patients. *J Reprod Med* 55(3-4):115, 2010

Casanova M, Chaparro M, Doménech E, et al: Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 108(3):433, 2013

Cedergren M, Brynhildsen, Josefsson A, et al: Hyperemesis gravidarum that requires hospitalization and the use of antiemetic drugs in relation to maternal body composition. *Am J Obstet Gynecol* 198:412.e1, 2008

Chen X, Yang X, Cheng W: Diaphragmatic tear in pregnancy induced by intractable vomiting: a case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(9):1822, 2012

Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, et al: Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 61:255, 2006

Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, et al: Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(11):1307, 2011

Clark DH: Peptic ulcer in women. *BMJ* 1:1254, 1953

Clark SM, Dutta E, Hankins GD: The outpatient management and special considerations of nausea and vomiting in pregnancy. *Semin Perinatol* 38(8):496, 2014

Clowse ME, Wolf DC, Förger F, et al: Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol* 42(12):2270, 2015

Cohen S, Harris LD: Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 284(19):1053, 1971

Cohen-Kerem R, Raulton C, Oren D, et al: Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 190:467, 2005

Cominelli F: Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease.

مطالعه، در صورتی که جراحی پس از هفته ۲۳ بارداری انجام می‌شد، نرخ مرگ جنین ۲۲ درصد بود. حداقل دو مطالعه بزرگ بر پایه جمعیت وجود دارند که نتایج سوء آپاندیسیت در بارداری را مورد بررسی قرار داده‌اند. با بررسی پرونده بیمارستانی ۳۱۳۳ زن باردار در کالیفرنیا که با شک به آپاندیسیت تحت جراحی قرار گرفته بودند، میزان مرگ جنین ۲۳ درصد بود که در بیماری ساده در مقایسه با بیماری عارضه‌دار دو برابر شده بود (۶ درصد در مقابل ۱۱ درصد) (McGory, ۲۰۰۷). در یک مطالعه کشوری در تایوان نتایج بارداری در ۹۰۸ زن مبتلا به آپاندیسیت حاد با افراد کنترل مقایسه گردید و دیده شد که خطر وزن کم هنگام تولد و زایمان پره‌ترم ۱/۵ تا ۲ برابر بیشتر بود (Wei, ۲۰۱۲).

عوارض طولانی‌مدت شایع نیستند. ارتباط احتمالی میان سپسیس و آسیب عصبی نوزادی تأیید نشده است (Mays, ۱۹۹۵). در نهایت به نظر نمی‌رسد آپاندیسیت در دوران بارداری با ناباروری در آینده مرتبط باشد (Viktrup, ۱۹۹۸).

منابع

Abbasi N, Patenaude V, Abenhaim HA: Management and outcomes of acute appendicitis in pregnancy—population-based study of over 7000 cases. *BJOG* 121(12): 1509, 2014

Alkaskaya A, Koc B, Adas G, et al: The use of ERCP during pregnancy: is it safe and effective? *Hepatogastroenterology* 61(130):296, 2014

Alaniz V, Lis J, Metz TD, et al: Cannabinoid hyperemesis syndrome: a cause of refractory nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 125(6):1484, 2015

Albayrak M, Karatas A, Demirhan Y, et al: Ghrelin, acylated ghrelin, leptin, and PYY-3 levels in hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(9):866, 2013

Al Maksoud AM, Barsoum AK, Moneer MM: Sigmoid volvulus during pregnancy: a rare non-obstetric complication. Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 17:51, 2015

Alstead EM, Nelson-Piercy C: Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 52:159, 2003

Al-Sunaidi M, Tulandi T: Adhesion-related bowel obstruction after hysterectomy for benign conditions. *Obstet Gynecol* 108:1162, 2006

American College of Obstetricians and Gynecologists: Nausea and vomiting of pregnancy. Practice Bulletin No. 153, September 2015

Ananthakrishnan AN, Zadornova Y, Naik AS, et al: Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 13(9):472, 2012

Andersson RE, Lambe M: Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol* 30:1281, 2001

Andolf E, Thorsell M, Käkkén K: Cesarean delivery and risk for postoperative adhesions and intestinal obstruction: a nested case-control study of the Swedish Medical Birth Registry. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):406, 2010

Andrews KH, Bracero LA: Cannabinoid hyperemesis syndrome during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 60(9-10):430, 2015

Aouthmany A, Horvath MC: Ileal pouch perforation in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 47:243, 2004

Bade K, Omundsen M: Caecal volvulus: a rare cause of intestinal obstruction in pregnancy. *ANZ J Surg* 84(4):298, 2014

Baer JL, Reis RA, Arens RA: Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of normal appendix in pregnancy. *JAMA* 98:1359, 1932

Bailit JL: Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 193:811, 2005

Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al: Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study.

فصل ۵۵

اختلالات کبد، کیسه صفرا و پانکراس



@khu_medical

اختلالات کبد

مرسوم است که در دوران بارداری، بیماری‌های کبد را به سه گروه کلی تقسیم می‌کنند. گروه نخست، بیماری‌هایی هستند که اختصاصاً با حاملگی ارتباط داشته و به‌طور خودبه‌خود یا پس از زایمان بهبود می‌یابند. از این دسته می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود: کلستاز داخل کبدی، کبد چرب حاد، که راجع به هر دو در فصل بعدی شرح داده شده است. همچنین، اختلال عملکرد کبدی ناشی از استفراغ شدید بارداری ممکن است کبد را درگیر کند. هیپربیلیروبینمی خفیف همراه با سطوح افزایش یافته ترانس آمینازها در نیمی از زنان مبتلا که نیاز به بستری پیدا می‌کنند، دیده می‌شود. با این حال، این مقادیر به ندرت از 200 U/L تجاوز می‌کند (جدول ۵۵-۱). بیوپسی کبدی ممکن است تغییرات خفیف چربی را نشان دهد. تهوع شدید ناشی از بارداری در فصل ۵۴ با جزئیات شرح داده خواهد شد. مورد دیگر در دسته اول، آسیب سلول کبدی ناشی از پره‌اکلاپسی (سندرم HELLP) می‌باشد. این سندرم با همولیز، افزایش سطوح آنزیم کبدی سرم، و کاهش شمارش پلاکتی مشخص می‌شود. این تغییرات در فصل ۴۰ با جزئیات شرح داده شده است.

گروه دوم شامل بیماری‌های حادی است که همزمان با حاملگی بروز می‌نمایند. نظیر هپاتیت ویروسی حاد. دسته سوم، بیماری‌های مزمنی هستند که پیش از بارداری وجود داشته‌اند، مانند هپاتیت مزمن، سیروز و واریس‌های مری.

بارداری ممکن است تغییرات قابل توجهی را در برخی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با کبد سبب شود (فصل ۴

کلستاز داخل کبدی حاملگی

کبد چرب حاد حاملگی

هپاتیت ویروسی

بیماری کبد چرب غیرالکلی

سیروز

مصرف دوز بیش از حد استامینوفن

آدنوم کبد

اختلالات کیسه صفرا

اختلالات پانکراس

در مقایسه با سایر بیماری‌ها، زردی به ندرت در بارداری رخ می‌دهد. علیرغم این موضوع که در اکثر موارد، زردی بدون درمان بهبود می‌یابد، نباید به پیش‌آگهی بسیار مطلوب دل خوش کرد چرا که گاهی ممکن است زردی به عنوان اولین علامت آتروفی حاد زرد کبد تظاهر نماید.

J. Whitridge Williams (1903)

با این که ویلیامز فقط به تغییر شکل کبد چرب اشاره کرده است، در بالین اختلالات کبد، کیسه صفرا و پانکراس، روی هم‌رفته فهرستی طولیل از عوارض را بوجود می‌آورند که ممکن است زنان باردار را متأثر سازند. برخی از این عوارض، مختص دوران بارداری هستند و برخی از شرایط زمینه‌ای نشأت می‌گیرند. ارتباط این عوارض با حاملگی می‌تواند جذاب، پیچیده و چالش‌برانگیز باشد.

جدول ۱-۵۵. یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماری‌های حاد کبدی در دوران بارداری

| همولیز | PT | DD | Fib | Plat | Hct | کلیوی | کبدی | یافته‌های بالینی | زمان بروز | اختلال |
|--------|----|----|-----|------|-----|---------------|-----------------|------------------|--|------------------------|
| | | | | | | Cr (mg/dL) | Bili (mg/dL) | AST (μ/L) | | |
| خیر | NL | NL | NL | NL | ↑↑ | ↑ | NL-۴ | NL-۳۰۰ | تهوع و استفراغ شدید | اوایل بارداری |
| خیر | NL | NL | NL | NL | NL | NL | ۱-۵ | NL-۲۰۰ | خارش، زردی | اواخر بارداری |
| ↑↑↑ | ↑↑ | ↑ | ↓↓↓ | ↓↓ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ۴-۱۰ | ۲۰۰-۸۰۰ | تهوع و استفراغ متوسط، ± فشارخون، نارسایی کبد | اواخر بارداری |
| ↑-↑↑ | NL | ↑ | NL | ↓↓ | ↑ | ↑ | ۱-۴ | NL-۳۰۰ | سر درد، هیپر تانسینون | اواسط تا اواخر بارداری |
| خیر | ↑ | NL | NL | ↓ | ↑ | NL | ۵-۲۰ | ۲۰۰۰+ | زردی | متغیر |

↑ : افزایش؛ ↓ : کاهش؛ Bili: بیلیروبین؛ Cr: کراتینین؛ DD: دامپر ها؛ Fib: فیبرینوژن؛ Hct: هماتوکریت؛ NL: نرمال؛ Plat: پلاکت؛ PT: زمان پروترومبین.

↑ : افزایش؛ ↓ : کاهش؛ Bili: بیلی روبین؛ Cr: کراتینین؛ DD: دایمرها؛ Fib: فیبرینوژن؛ Hct: هماتوکریت؛ NL: نرمال؛ Plat: پلاکت؛ PT: زمان پروترومبین.

استروئیدهای جنسی مختلف دخیل دانسته شده‌اند. اما تحقیقات اخیر بر روی جهش‌های متعددی متمرکز است که در بسیاری از ژن‌های کنترل‌کننده سیستم‌های انتقال هپاتوسلولار رخ می‌دهند. یک نمونه، جهش ژن *ABCB4* است که پروتئین مقاومت چند دارویی ۳ (MDR3) مرتبط با کلستاز داخل کبدی خانوادگی پیشرونده کد می‌کند و پمپ خارج‌کننده نمک صفراوی کد شده توسط *ABCB11* (Anzivino, ۲۰۱۳; Dixon, ۲۰۱۴). سایر محصولات ژنی بالقوه مورد بررسی عبارتند از گیرنده Farnesoid X و ATPase ناقل رمزگردانی شده توسط *ATP8B1* (Davitt-Spraul, ۲۰۱۲; Abu-Hayyeh, ۲۰۱۶). برخی از داروهایی که انتقال کانالیکولی اسیدهای صفراوی را به طور مشابهی کاهش می‌دهند، این اختلال را تشدید می‌کنند. ما با موارد قابل توجه زردی کلستاتیک در زنان بارداری که پس از پیوند کلیه آزادپوپرین دریافت می‌کنند روبرو شده‌ایم.

صرف نظر از علت زمینه‌ای، اسیدهای صفراوی به‌طور ناکامل از خون پاک شده در پلاسما تجمع می‌یابند. هیپربیلی‌روبینمی، ناشی از احتباس رنگدانه‌های کتوگه است، اما سطح بیلی‌روبین تام پلاسما به ندرت از ۴ تا ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تجاوز می‌نماید. عموماً افزایش آلکالن فسفاتاز پیش از آن چیزی است که در بارداری‌های طبیعی دیده می‌شود. سطح ترانس آمینازهای سرم نرمال بوده یا اندکی افزایش می‌یابد، اما سطح ترانس آمینازها به ندرت از ۲۵۰ U/L تجاوز می‌نماید (جدول ۱-۵۵). بیوپسی کبد نشانگر کلستاز خفیف همراه با وجود پلاک‌های صفراوی در هپاتوسیت‌ها و کانالیکول‌های نواحی مرکز لبولی^۲ می‌باشد؛ با این حال، شواهدی از التهاب یا نکروز مشاهده نمی‌شود. این تغییرات پس از زایمان ناپدید می‌گردند، اما اغلب در بارداری‌های بعدی یا در صورت مصرف ضد بارداری‌های حاوی استروژن عود می‌کنند.

تظاهر بالینی

خارش در اواخر بارداری بروز می‌نماید؛ با این حال گاه ممکن است زودتر بروز کند. علائم عمومی وجود ندارند و خارش

و ضمیمه). در طی یک بارداری طبیعی، با یافته‌هایی نظیر افزایش سطح سرمی آلکالن فسفاتاز، اریتم پالمار و آنژیوم عنکبوتی^۱ - که می‌توانند دال بر بیماری‌های کبدی باشند - روبرو خواهیم شد. به دلیل تغییر بیان سیستم سیتوکروم P450 که به واسطه سطوح بالای استروژن، پروژسترون و سایر هورمون‌ها رخ می‌دهد، متابولیسم نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد. به‌طور مثال، میزان بیان *CYP1A2* کبدی در دوران بارداری کاهش می‌یابد، در حالی که *CYP2D6* و *CYP3A4* افزایش می‌یابند. نکته مهم این است که آنزیم‌های سیتوکرومی در بسیاری از احشاء به جز کبد نظیر جفت نیز بیان می‌شوند. اثر خالص، پیچیده است و احتمالاً تحت تأثیر سن بارداری و عضو بیان‌کننده آنزیم قرار دارد (Isoherranen, ۲۰۱۳). علی‌رغم تمامی این تغییرات عملکردی، بارداری طبیعی سبب بروز تغییرات بافت‌شناختی مازور در کبد نمی‌شود.

■ کلستاز داخل کبدی حاملگی

این اختلال که یرقان راجعه بارداری، هپاتوز کلستاتیک و ایکتر بارداری نیز خوانده می‌شود، از لحاظ بالینی با زردی، خارش یا هر دو مشخص می‌گردد. این اختلال در بارداری‌های چندقلو شایع‌تر است و ژنتیک تأثیر قابل توجهی بر روی این بیماری دارد (Lausman, ۲۰۰۸; Webb, ۲۰۱۴) از این رو نرخ بروز آن برحسب جمعیت مورد مطالعه متفاوت است. به عنوان مثال، کلستاز در آمریکای شمالی ناشایع بوده و نرخ بروز آن ۱ مورد به ازای هر ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ بارداری است، اما در زنان لاتین تبار لس‌آنجلس حدوداً ۵/۶ درصد است (Lee, ۲۰۰۶). از نظر تاریخی، در زنان بومی شیلی و بولیوی هم بروز نسبتاً بالایی از این بیماری مشاهده می‌شود. به علل ناشناخته‌ای، این میزان بروز از دهه ۱۹۷۰ کاهش یافته و امروزه به کمتر از ۲ درصد می‌رسد. در سایر کشورها، به عنوان مثال سوئد، چین، و اسرائیل، میزان بروز از ۲۵ تا ۱/۵ درصد متغیر است (Glantz, ۲۰۰۴; Luo, ۲۰۱۵; Sheiner, ۲۰۰۶).

پاتوژنز

علت کلستاز حاملگی ناشناخته است. اما تغییرات سطح

گروه اول، اسید اورسودزوکسی کولیک ($10-18 \text{ mg/kg/d}$) و به گروه دوم، کلستیرامین (8 g/d) تجویز شد. میزان بهبود خارش در گروهی که اسید اورسودزوکسی کولیک دریافت نموده بودند نسبت به گروه دیگر بیشتر بود (۶۷ درصد در مقابل ۱۹ درصد) Glantz و همکاران وی (۲۰۰۵) نیز با تقسیم زنان علامتدار به دو گروه و تجویز اسید اورسودزوکسی کولیک و دگزامتازون به هر یک از گروه‌ها نتیجه گرفتند که اسید اورسودزوکسی کولیک مایه‌ای بیشتری دارد. کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۵) به این نتیجه رسیده است که اسید اورسودزوکسی کولیک، هم باعث تخفیف خارش می‌شود و هم پیامدهای جنینی را بهبود می‌بخشد؛ با این حال شواهد محکمی در رابطه با بهبود پیامدهای جنینی در دست نیست.

پیامدهای بارداری

اکثر گزارشات اولیه نشانگر آن بودند که در زنان مبتلا به یرقان کلستاتیک، پیامدهای نامطلوب بارداری افزایش می‌یابند داده‌هایی که طی دو دهه گذشته حاصل شده‌اند، در رابطه با افزایش نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال و اینکه آیا با پایش دقیق جنین می‌توان از این مسأله جلوگیری نمود یا خیر، دو پهلوی بودمانند با مرور چند مطالعه، این مسأله را مورد بررسی قرار می‌دهیم. Glantz و همکاران وی (۲۰۰۴) پیامدهای بارداری را در ۶۹۳ زن سوئدی مورد بررسی قرار دادند. در زنان مبتلا به کلستاز، نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال اندکی بالاتر بود، اما مرگ‌ومیر، محدود به نوزادانی بود که مادر آنها مبتلا به فرم شدید بیماری بودند. Sheiner و همکاران وی (۲۰۰۶) با مقایسه ۳۷۶ زن باردار مبتلا به کلستاز با جمعیت عمومی مامایی، هیچ تفاوتی را در پیامدهای پری‌ناتال مشاهده نکردند. با این حال، نرخ زایمان سزارین و القای زایمان در زنان مبتلا به کلستاز به نحو قابل توجهی بالاتر بود. Lee و همکاران وی (۲۰۰۹) دو مورد مرگ ناگهانی جنین را گزارش نمودند که طی آزمون‌های غیراسترسی پیش‌بینی نشده بود. Rook و همکاران (۲۰۱۲) نتایج مربوط به ۱۰۱ زن مبتلا را در کالیفرنیا شمالی گزارش کردند. علی‌رغم اینکه هیچ مورد مرگ جنین ترم رخ نداد، اما ۸۷ درصد زنان عمدتاً جهت اجتناب

زیرالیزه، تمایل به درگیری کف پاها دارد. تغییرات پوستی محدود به خارش‌های ناشی از خاراندن هستند. تست‌های آزمایشگاهی ممکن است در بدو مراجعه غیرطبیعی باشند، اما عموماً خارش به‌طور متوسط چند هفته پیش از یافته‌های آزمایشگاهی بروز می‌نماید. حدود ۱۰ درصد از زنان دچار یرقان می‌شوند.

در صورت نرمال بودن آنزیم‌های کبدی، تشخیص‌های افتراقی خارش، شامل سایر اختلالات پوستی می‌باشد (جدول ۱-۶۲). اگر پروتئینوری و تغییرات فشارخون وجود نداشته باشند، بعید است که یافته‌ها ناشی از بیماری کبدی پره‌اکلامپتیک باشند. جهت رد کردن انسداد و سنگ مجاری صفراوی، سونوگرافی ممکن است ضرورت یابد. علاوه بر این، هیپاتیت و یروسی حاد، تشخیصی نامحتمل است، زیرا در کلستاز عموماً سطح ترانس آمینازهای سرم پایین است. با این حال در هیپاتیت C مزمن فاقد علامت، خطر بروز کلستاز افزایش می‌یابد که در زنانی که RNA هیپاتیت C در آنها مثبت است، این خطر به ۲۰ برابر افزایش پیدا می‌کند (Marschall, ۲۰۱۳).

درمان

خارش می‌تواند گاه آزاردهنده باشد. گمان می‌رود خارش، ناشی از افزایش سطح املاح صفراوی سرم باشد. آنتی‌هیستامین‌ها و نرم‌کننده‌های موضعی می‌توانند تا حدی باعث تخفیف خارش شوند. کلستیرامین علی‌رغم تأثیرات گزارش شده می‌تواند موجب کاهش بیش از پیش جذب ویتامین‌های محلول در چربی گردد؛ این امر می‌تواند به کمبود ویتامین K منجر شود. جنین ممکن است دچار کواگولوپاتی شود؛ گزارشاتی مبنی بر خونریزی داخل جمجمه‌ای جنین و مرده‌زایی وجود دارند (Matos, ۱۹۹۷; Sadler, ۱۹۹۵).

اخیراً یک متاآنالیز نشان داده است که اسید اورسودزوکسی کولیک^۱ می‌تواند سریعاً خارش را برطرف ساخته، سطح اسیدهای صفراوی و آنزیم‌های سرم را کاهش داده و از برخی عوارض نوزادی زایمان پره‌ترم، دیسترس جنینی، سندرم دیسترس تنفسی و بستری نوزاد در NICU بکاهد (Bacq, ۲۰۱۲). Kondrackiene و همکاران وی (۲۰۰۵)، ۸۴ زن علامتدار را به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم نمودند؛ به

(۲۰۱۵)، ارتباط مشابهی راجع به مرده‌زایی پیدا کردند. به خصوص، در میان ۲۳۳ زن مبتلا به کلستاز بارداری، چهار مورد مرده‌زایی گزارش شد که همگی در زنان با سطوح اسید صفراوی $100 \mu\text{mol/L}$ مشاهده شد. Gao و همکاران (۲۰۱۴)، اسیدهای صفراوی را در اختلال عملکرد قلبی دخیل داشته‌اند. به عنوان مثال، در فراوردهٔ صناعی از میوسیت‌های قلبی، کولیک اسید همزمان با افزایش سطوح داخل سلولی کلسیم، موجب کاهش میزان ضربان شد که این کاهش وابسته به دوز بود. به صورت عجیبی، مطالعات بر روی زنان مبتلا نشان داد که فاصله PR در اکوکاردیوگرافی جنینی طولانی می‌شود (Rodriguez, ۲۰۱۶; Strehlow, ۲۰۱۰).

■ کبد چرب حاد حاملگی

شایع‌ترین علت نارسایی حاد کبد در دوران بارداری، کبد چرب حاد است؛ این اختلال، تغییر شکل^۱ چرب حاد یا آتروفی زرد حاد نیز خوانده می‌شود. این بیماری با تجمع چربی میکروویزیکولر مشخص می‌شود. تجمع چربی عملکرد طبیعی سلول‌های کبدی را مختل می‌سازد (تصویر ۱-۵۵). در ظاهر، کبد کوچک، نرم، زرد، و چرب می‌شود. نرخ بروز این اختلال - در شدیدترین حالت آن - حدود ۱ مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰ بارداری است (Nelson, ۲۰۱۳). عود کبد چرب در بارداری بعدی ناشایع است، اما موارد کمی توصیف شده‌اند (Usta, ۱۹۹۴).

اتیوپاتوزنز

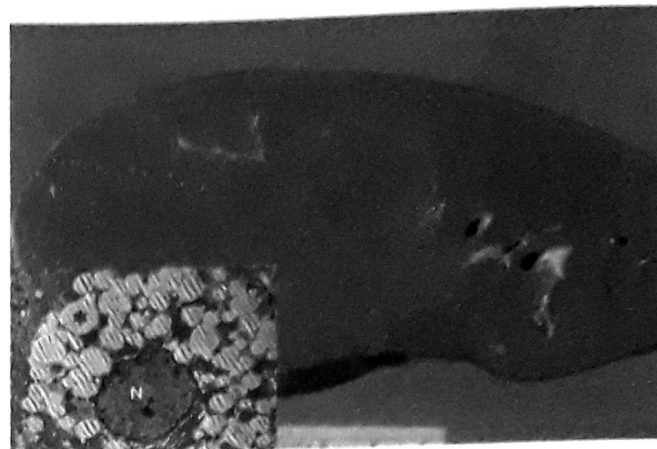
هرچند اطلاعات زیادی در رابطه با این اختلال وجود دارد، اما تفسیر برخی داده‌های متناقض، به مشاهداتی ناکامل اما چالش برانگیز منجر شده‌اند. به عنوان مثال، کبد چرب حاملگی گاه با ناهنجاری‌های میتوکندریایی اکسیداسیون اسیدهای چرب همراه است؛ این ناهنجاری‌ها با الگوی اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند. اختلالات مزبور مشابه اختلالاتی هستند که در کودکان مبتلا به سندرم "شبه Reye" دیده می‌شوند. برخی جهش‌ها می‌توانند کمپلکس آنزیمی پروتئین سه کاره میتوکندری^۲ را درگیر

از عوارض سوء تحت القای زایمان قرار گرفتند. با این وجود، عوارض نوزادی در یک سوم بارداری‌ها رخ دهد، به ویژه دیسترس تنفسی، دیسترس جنین و مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم که همگی در سطوح بالاتر اسید صفراوی تام گزارش شده‌اند. Herrera و همکاران (۲۰۱۷) نتایج مشابهی را گزارش کردند. نهایتاً، Wikström Shemer و همکاران (۲۰۱۳) نتایج یک مطالعه بر پایه جمعیت در سوئد که بر روی ۵۴۷۷ بارداری همراه با کلستاز داخل کبدی در میان ۱۲۱۳۶۶۸ بارداری بود را گزارش نمودند. نویسندگان، ارتباط جدیدی را میان کلستاز و پره‌اکلامپسی و دیابت بارداری گزارش کردند. با اینکه در این نوزادان نمره آپگار دقیقه ۵ پایین بود و برای سن بارداری بزرگ بودند، اما خطر مرده‌زایی افزایشی نداشت. نکته مهم این است که این بارداری‌ها به طور فعال درمان شده بودند تا از بروز مرده‌زایی جلوگیری شود که بازتاب آن نرخ بالاتر القا و زایمان پره‌ترم بود. بسیاری از صاحب‌نظران زایمان زودرس با القای زایمان را جهت اجتناب از مرده‌زایی توصیه می‌کنند. در رابطه با این موضوع، در بیمارستان پارکلند، بعضی از متخصصان مادر - جنین القای زایمان در هفته ۳۸ را توصیه می‌کنند، در حالی که سایرین هفته ۳۹ را مناسب می‌دانند.

همانگونه که بحث شد، بعضی شواهد حاکی از آن است که سطوح بالای اسید صفراوی در سرم ممکن است منجر به مرگ جنین شود. اسیدهای صفراوی به صورت معمول در طول بارداری طبیعی کمتر از $10 \mu\text{mol/L}$ باقی می‌مانند (Egan, ۲۰۱۲). سطوح افزایش یافته با دفع مکنونیوم و مرگ همراه بوده است. به عنوان مثال، در مطالعهٔ قدیمی بروی ۶۹۳ زن سوئدی، مرده‌زایی محدود به زنانی بود که سطوح اسید صفراوی بالای $40 \mu\text{mol/L}$ داشتند (Glantz, ۲۰۰۴). اطلاعات جدیدتر حاکی از آن است که پیامدهای نامطلوب با سطوح بالاتر اسید صفراوی همراهند. به عنوان مثال، Brouwers و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که هنگامی که سطوح اسیدهای صفراوی بالای $100 \mu\text{mol/L}$ باشد، علیرغم درمان فعال برای پیش انداختن وضع حمل، میزان بیشتری از تولد زودرس خودبه‌خودی (۱۹ درصد)، مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم (۴۸ درصد)، و مرگ پری‌ناتال (۱۰ درصد) رخ می‌دهد. Kawakita و همکاران

1- metamorphosis

2- mitochondrial trifunctional protein enzyme complex



تصویر ۱-۵۵ کبد چرب حاد حاملگی. مقطع عرضی کبد زنی که در اثر آسپیراسیون ریوی و نارسایی ریه فوت کرده است. کبد ظاهر چرب و زردرنگی دارد که در کل نمونه دیده می‌شود. تصویر میکروسکوپ الکترونی از دو هیپاتوسیت متورم حاوی تعداد زیادی قطره‌های چربی میکروویکولر (*). هسته‌ها (N) همچنان در مرکز سلول باقی مانده‌اند (برخلاف رسوب ماکروویکولر چربی).

نمایند. این کمپلکس، آخرین مراحل اکسیداتیو را در این مسیر کاتالیز می‌نماید. شایع‌ترین جهش‌ها عبارتند از *G1528C* و *E474Q*؛ این جهش‌ها در ژنی روی می‌دهند که بر روی کروموزوم ۲ قرار داشته و "۳-هیدروکسی اسیل-کوآ-دهیدروژناز زنجیره بلند" (LCHAD) را کد می‌نماید. برخی جهش‌ها نیز دهیدروژناز زنجیره متوسط (MCHAD) و آنزیم کارنی‌تین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ (CPT1) را درگیر می‌کنند (Santos, ۲۰۰۷؛ Ylitalo, ۲۰۰۵).

Sims و همکاران وی (۱۹۹۵) مشاهده کردند برخی کودکان مبتلا به اشکال هموزیگوت کمبود LCHAD که دچار سندرم‌های "شبه Reye" می‌باشند، دارای مادران هتروزیگوت مبتلا به کبد چرب هستند. این حالت در زنانی که دارای یک جنین هتروزیگوت مرکب^۱ بودند نیز مشاهده شد. هرچند برخی چنین نتیجه‌گیری می‌کنند که مادران مبتلا به اشکال هتروزیگوت کمبود LCHAD تنها زمانی در خطر ابتلا به کبد چرب هستند که جنین آنها هموزیگوت باشد، اما این مسأله

همواره صادق نیست (Baskin, ۲۰۱۰).

بین نقائص آنزیمی β -اکسیداسیون اسیدهای چرب و پره‌اکلامپسی شدید - خصوصاً در زنان مبتلا به سندرم HELLP^۲ - ارتباطی چالش برانگیز وجود دارد (فصل ۴۰). اکثر این مشاهدات حاصل مطالعات گذشته‌نگری هستند که بر روی مادرانی انجام شده‌اند که کودکان آنها بعدها دچار سندرم "شبه Reye" شده‌اند. به طور مثال، Browning و همکاران وی (۲۰۰۶) با انجام یک مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۵۰ زنی که دارای یک کودک مبتلا به نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب بوده و ۱۲۵۰ زنی که واجد نوزادی طبیعی بودند، دریافتند که ۱۶ درصد از زنان گروه اول، در دوران بارداری دچار مشکل کبدی شدند؛ این میزان در گروه شاهد تنها ۰/۹ درصد بود. مشکلات کبدی عبارت بودند از سندرم HELLP (۱۲ درصد) و کبد چرب (۴ درصد). با این حال، یافته‌های بالینی، بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک به قدری ناهمگون هستند که می‌توان گفت پره‌اکلامپسی شدید (صرف نظر از وجود یا عدم وجود سندرم HELLP) و کبد چرب، سندرم‌هایی متمایز هستند (ACOG, ۲۰۱۵؛ Sibai, ۲۰۰۷).

یافته‌های بالینی

کبد چرب حاد تقریباً همواره در اواخر بارداری بروز می‌نماید. Nelson و همکاران (۲۰۱۳) ۵۱ زن را در بیمارستان پارکلند با سن متوسط بارداری ۳۷ هفته (طیف ۳۱/۷ تا ۴۰/۹) بررسی کردند. تقریباً ۲۰ درصد از زنان در ۳۴ هفته‌گی یا پیش از آن زایمان کردند. از میان این ۵۱ زن، ۴۱ درصد نولی‌بار بودند و دوسوم جنین پسر داشتند. ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد در زنان با حاملگی چندقلو رخ می‌دهند (Fesenmeier, ۲۰۰۵؛ Vigil-De Garcia, ۲۰۱۱).

از لحاظ شدت، کبد چرب دارای یک طیف بالینی است. در شدیدترین موارد، علائم عموماً ظرف چند روز پدیدار می‌شوند. علامت اصلی شامل تهوع و استفراغ مداوم است. ممکن است درجات متغیری از بی‌اشتهایی، احساس کسالت، درد اپی‌گاستر و

1- compound heterozygous

2- hemolysis, elevated serum liver transaminase levels, and low platelet counts

D-دایمرهای سرم یا فراورده‌های ناشی از تجزیه فیبرین، نشانگر "کواگولوپاتی مصرفی"^۱ می‌باشد. هرچند ترومبوسیتوپنی عموماً خفیف است، اما گاه می‌تواند شدید باشد (جدول ۲-۵۵). در ۵۱ زن که در بیمارستان پارکلند تحت مراقبت قرار گرفتند، ۲۰ درصد شمارش پلاکتی کمتر از $100,000/\mu L$ و ۱۰ درصد شمارش پلاکتی کمتر از $50,000/\mu L$ داشتند (Nelson, ۲۰۱۴). جهت تأیید تشخیص می‌توان از تکنیک‌های مختلفی برای تصویربرداری از کبد استفاده نمود؛ با این حال، هیچ‌یک از تکنیک‌های تصویربرداری قابل اطمینان نیستند. Castro و همکاران وی (۱۹۹۶) در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که حساسیت سونوگرافی بسیار پایین است؛ سونوگرافی تنها در سه نفر از ۱۱ بیمار مورد بررسی، مؤید بیماری بود؛ CT اسکن نیز تنها در ۵ نفر از ۱۰ بیمار مورد بررسی، مؤید بیماری بود. MRI در هیچ‌یک از ۵ بیمار مورد بررسی، نتوانست مفید واقع شود. در ارزیابی آینده‌نگر معیار Swansea پیشنهاد شده توسط Ch'ng و همکاران (۲۰۰۲)، تنها یک‌چهارم زنان یافته‌های کلاسیک سونوگرافی نظیر آسیت مادر یا ظاهر اکوژنیک کبد را داشتند (Knight, ۲۰۰۸). ما نیز در تجربیات خود به نتایجی مشابه دست یافته‌ایم (Nelson, ۲۰۱۳).

سیر این بیماری پس از تشخیص نیز همچنان به سمت بدتر شدن پیش می‌رود. هیپوگلیسمی شایع است. انسفالوپاتی کبدی، کواگولوپاتی شدید و درجاتی از نارسایی کلیه، هر یک در قریب به نیمی از بیماران بروز می‌نمایند. خوشبختانه زایمان از تشدید اختلال عملکرد کبد جلوگیری می‌کند.

گاه برخی زنان، دچار شکل ابتدایی (*forme fruste*) این اختلال می‌شوند. در این حالت، علائم بالینی نسبتاً خفیف بوده و آنچه که باعث جلب توجه می‌شود عموماً اختلالات آزمایشگاهی است. این اختلالات عموماً تنها شامل همولیز و کاهش سطح فیبرینوژن پلاسما می‌باشند. به این ترتیب، طیف درگیری کبد می‌تواند از موارد خفیفی که یا مورد توجه قرار نگرفته یا به پره‌اکلامپسی نسبت داده می‌شوند تا نارسایی آشکار کبد و انسفالوپاتی کبدی متغیر باشد.

در نیمی از زنان مبتلا، دایمرهای سرم، پروتئینوری و ادم (به تنهایی یا در کنار هم) هستند؛ این نشانه‌ها از پره‌اکلامپسی حکایت دارند. همان‌گونه در جدول ۱-۵۵ و ۲-۵۵ مشاهده می‌کنید، درجات متغیری از اختلال عملکرد متوسط تا شدید کبد نیز وجود دارد؛ اختلال عملکرد کبد خود را به صورت هیپوفیبرینوژمی، هیپوآلبومینمی، هیپوکلوسترولمی و طولانی شدن زمان انعقاد نشان می‌دهد. سطح بیلی‌روبین سرم عموماً کمتر از 10 mg/dL بوده و سطح ترانس آمینازهای سرم نیز هرچند اندکی افزایش می‌یابد، اما معمولاً زیر 100 U/L است.

تقریباً در تمام موارد شدید، فعال شدن سلول‌های اندوتلیال و نشت مویرگی باعث تغلیظ خون، آسیب حاد کلیوی، آسیت و گاه ادم ریوی می‌شود (Bernal, ۲۰۱۳). در موارد تغلیظ شدید خون، جریان خون رحمی جفتی کاهش می‌یابد که در ترکیب با اسیدوز مادر می‌تواند حتی پیش از مراجعه بیمار جهت درمان سبب مرگ جنین شود. اسیدمی مادر و جنین نیز با میزان بالایی از در خطر افتادن جنین و نرخ بالای زایمان سزارین ارتباط دارند.

همولیز می‌تواند شدید باشد و شواهد آن لکوسیتوز، گلبول‌های قرمز هسته‌دار، ترومبوسیتوپنی خفیف تا متوسط و افزایش سطح LDH هستند. با این حال، به دلیل تغلیظ خون، هماتوکریت اغلب در طیف نرمال قرار دارد. در اسمیر خون محیطی، اکتینوسیتوز دیده می‌شود و مطرح شده است که همولیز ناشی از اثرات هیپوکلوسترولمی بر روی غشای اریتروسیت‌ها رخ می‌دهد (Cunningham, ۱۹۸۵).

شدت اختلالات انعقادی نیز متغیر است؛ این اختلالات - خصوصاً در مواردی که زایمان از طریق عمل جراحی انجام شود - می‌توانند تهدید کننده حیات باشند. کواگولوپاتی، ناشی از کاهش سنتز فاکتورهای انعقادی در کبد است؛ هرچند شواهدی نیز در مورد افزایش مصرف فاکتورهای انعقادی و انعقاد داخل عروقی منتشر وجود دارد. همان‌گونه که در جدول ۲-۵۵ مشاهده می‌کنید، هیپوفیبرینوژمی گاه می‌تواند شدید باشد. از بین ۵۱ زن مبتلا به کبد چرب که در بیمارستان پارکلند تحت مراقبت قرار گرفتند، سطح پلاسمایی فیبرینوژن در یک‌سوم آنها کمتر از 100 mg/dL بود (Nelson, ۲۰۱۴). افزایش متوسط سطح

جدول ۲-۵۵. یافته‌های آزمایشگاهی در ۲۱۵ زن مبتلا به شکل حاد کبد چرب حاملگی

| غیرطبیعی‌ترین مقادیر آزمایشگاهی (میانگین \pm انحراف معیار) (محدوده) ^a | | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------|
| مطالعه | تعداد | فیبرینوژن (mg/dL) | پلاکت ($10^3/\mu\text{L}$) | کراتینین (mg/dL) | AST (U/L) |
| Pereira (1997) | 99 (25-911) | 2.7 (1.1-8.4) | 123 (26-262) | 32 | ND |
| Fesenmeier (2005) | 692 (122-3195) | 3.3 (0.5-8.6) | 88 (22-226) | 16 | ND |
| Vigil-De Gracia (2011) | 280 \pm 236 | — | 86 | 35 | 136 \pm 80 |
| Nelson (2013) | 449 \pm 375 (53-2245) | 2.0 \pm 0.8 (0.7-5.0) | 99 \pm 68 (9-385) | 51 | 147 \pm 96 (27-400) |
| Xiong (2015) | 385 (10-2144) | 2.4 (0.8-5.9) | 82 (16-242) | 25 | ND |
| Zhang (2016) | 260 \pm 237 | 1.4 \pm 0.9 | 145 \pm 75 | 56 | 246 \pm 186 |
| Estimated average | 330 | 2.5 | 102 | 215 | 140 |

a: مقادیر فیبرینوژن و پلاکت فهرست شده نشان‌دهنده حداقل میزان برای هر بیمار هستند، در حالی که مقادیر کراتینین و AST، نشان‌دهنده حداکثر میزان در هر بیمار هستند.
ND: انجام نشده است.

درمان

می‌کند. عملکرد کبد معمولاً ظرف یک هفته به حالت طبیعی باز می‌گردد؛ در این مدت، ممکن است نیاز به مراقبت‌های طبی شدید باشد. طی این دوره، دو اختلال ممکن است بروز نماید. حدود یک چهارم از زنان دارای شواهدی از دیابت بیمه موقت خواهند بود. این امر احتمالاً ناشی از کاهش تولید کبدی آنزیم غیرفعال‌کننده وازوپرسیناز و در نتیجه افزایش غلظت وازوپرسیناز می‌باشد. مشکل دیگر، پانکراتیت حاد است که در تقریباً ۲۰ درصد زنان بروز می‌نماید.

با ارائه مراقبت‌های حمایتی، بیماری معمولاً به‌طور کامل بهبود می‌یابد. مرگومیر مادر می‌تواند ناشی از علل ذیل باشد: سپسیس، خونریزی، آسپیراسیون، نارسایی کلیه، پانکراتیت و خونریزی گوارشی. از میان ۵۱ زن بررسی شده در بیمارستان پارکلند، دو مورد مرگ مادری رخ داد. یک مورد، زنی انسفالوپاتیک بود که حین انتقال به بیمارستان پیش از انجام انتوباسیون، آسپیره کرده بود. مرگ دیگر در مادری رخ داد که نارسایی شدید کبدی و افت فشارخون مقدم به درمان داشت (Nelson, ۲۰۱۳). در برخی مراکز از روش‌هایی نظیر تعویض پلاسما و پیوند کبد بهره گرفته می‌شود (Fesenmeier, ۲۰۰۵؛ Franco, ۲۰۰۰؛ Martin, ۲۰۰۸).

کلید کسب پیامدهای موفقیت‌آمیز، ارائه مراقبت‌های حمایتی شدید و درمان مامایی مناسب است. در برخی موارد ممکن است جنین پیش از تشخیص، مرده باشد؛ در این صورت، تصمیم‌گیری در مورد روش زایمان، کمتر مشکل‌ساز است. بسیاری از جنین‌های زیست‌پذیر، زایمان را به‌خوب تحمل نمی‌نمایند. از آنجایی که به تعویق انداختن زایمان برای مدت طولانی می‌تواند خطراتی را برای مادر و جنین به همراه داشته باشد، ما ترجیح می‌دهیم که در راستای زایمان تلاش نموده و همزمان جنین را تحت نظارت دقیق قرار دهیم. هرچند، برخی توصیه می‌کنند که به منظور تسریع بهبود عملکرد کبد، از زایمان سزارین استفاده شود، اما در کواگولوپاتی‌های شدید، زایمان سزارین می‌تواند برای مادر خطرناک باشد. با این حال، وضع حمل سزارین شایع است، و میزان آن به ۹۰ درصد می‌رسد. در صورت انجام اعمال جراحی یا ایجاد لاسراسیون‌های مامایی در جریان زایمان واژینال، عموماً ترانسفوزیون خون کامل یا گلبول‌های قرمز متراکم در کنار تجویز پلاسمای تازه منجمد، کرایوپرسیپیت^۱ و پلاکت ضرورت می‌یابد (فصل ۴۱).

پس از زایمان، اختلال عملکرد کبد شروع به برطرف شدن

بیماری، فرد بایستی فوراً بستری گردد. این شواهد عمارتند از: تهوع و استفراغ پایدار، طولانی شدن زمان پروترومبین، کاهش سطح آلبومین سرم، هیپوگلیسمی، افزایش سطح بیلیروبین سرم و علائم مربوط به دستگاه عصبی مرکزی. اغلب ظرف ۱ تا ۲ ماه، تمام موارد هپاتیت A، اکثر موارد هپاتیت B و بخش اندکی از موارد هپاتیت C، به طور کامل از لحاظ بالینی و آزمایشگاهی بهبود می یابند.

در مدتی که بیمار بستری است، در صورت سروکار داشتن با مدفوع، ترشحات، ظروف کنار بستر و سایر آلاتی که در معرض ترشحات دستگاه گوارش بیمار هستند، بایستی از دستکش استفاده نمود. توصیه می شود اقدامات احتیاطی بیشتری به عمل آید (مانند پوشیدن دو جفت دستکش طی زایمان یا اعمال جراحی). به علت تماس بالای اعضای کادر خدمات بهداشتی با هپاتیت B، CDC (۲۰۱۶a) انجام واکسیناسیون فعال و غیرفعال (پاسیو) را در این افراد توصیه نموده است. هپاتیت C واکسن ندارد، از این رو پس از تماس با ویروس هپاتیت C، تنها توصیه می شود که افراد تحت ارزیابی های سرمی قرار گیرند.

نرخ کشندگی موردی^۱ هپاتیت حاد حدود ۰/۱ درصد است. این میزان در بیمارانی که شدت بیماری آنها به حدی است که لازم است در بیمارستان بستری شوند، حدود ۱ درصد می باشد. اکثر مرگومیرها ناشی از نکرز برق آسای کبد^۲ است. در اواخر بارداری، نکرز برق آسای کبد می تواند از نمای کبد چرب حاد تقلید نماید. انسفالوپاتی کبدی، یکی از تظاهرات معمول نکرز برق آسای کبد است؛ در این حالت نرخ مرگومیر به ۸۰ درصد می رسد. حدود نیمی از افراد مبتلا به نکرز برق آسای کبد، دچار عفونت با ویروس هپاتیت B هستند؛ عفونت همزمان با عامل دلالت شایع است.

■ هپاتیت ویروسی مزمن

براساس تخمین مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها (۲۰۱۶b)، بیش از ۴ میلیون آمریکایی به هپاتیت ویروسی مزمن مبتلا هستند. با این که بیشتر افرادی که به صورت مزمن آلوده هستند،

بیمادهای مادری و پری ناتال

هرچند در گذشته، نرخ مرگومیر مادران مبتلا به کبد چرب حاد حاصلگی به ۷۵ درصد می رسید، اما در حال حاضر دورنمای بیماری بسیار بهتر شده است. Sibai (۲۰۰۷) در تحقیقات خود به این نتیجه رسید که نرخ مرگومیر مادران به طور متوسط حدود ۷ درصد است. وی همچنین نرخ زایمان پره ترم را ۷۰ درصد و میزان مرگومیر پری ناتال را حدود ۱۵ درصد گزارش نمود؛ در گذشته، میزان مرگومیر پری ناتال قریب به ۹۰ درصد بود. نرخ مرگومیر مادری و پری ناتال در بیمارستان پارکلند در چهار دهه گذشته به ترتیب ۴ و ۱۲ درصد بوده است (Nelson, ۲۰۱۳).

■ هپاتیت ویروسی حاد

علی رغم اینکه اکثر سندرم های هپاتیت ویروسی بدون علامت هستند، اما ظرف ۳۰ سال گذشته، از شیوع هپاتیت علامت دار حاد در ایالات متحده کاسته شده است (Daniels, ۲۰۰۹). هپاتیت های ویروسی حداقل به ۵ نوع مختلف تقسیم می گردند: هپاتیت A (HAV)، B (HBV)، D (HDV) - که ناشی از عامل دلتای وابسته به هپاتیت B است - هپاتیت C (HCV) و هپاتیت E (HEV). این بیماری ها در طول فازهای حاد خود، مشابه یکدیگر هستند. احتمالاً ویروس ها فی نفسه هپاتوتوکسیک نیستند، بلکه با برانگیختن پاسخ های ایمنی باعث نکرز سلول های کبد می گردند (Dienstag, ۲۰۱۵a,b).

عفونت های حاد اغلب تحت بالینی بوده و باعث زردی نمی شوند. در مواقعی که عفونت به صورت بالینی تظاهر می یابد، تهوع و استفراغ، سردرد و کسالت ممکن است یک تا دو هفته پیش از زردی بروز نمایند. تب کم شدت در هپاتیت A شایع است. تا زمان ایجاد زردی، علائم عموماً بهبود یافته اند. سطح ترانس آمینازهای سرم متغیر بوده و به شدت بیماری ارتباطی ندارد (جدول ۱-۵۵). حداکثر سطح ترانس آمینازها - که در محدوده ۴۰۰ تا ۴۰۰۰ U/L قرار دارد - عموماً در زمان بروز زردی مشاهده می شود. سطح بیلیروبین سرم - به رغم افت سطح ترانس آمینازها - اغلب به طور مداوم افزایش یافته و به ۵ تا ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر می رسد.

در صورت وجود هرگونه شواهدی دال بر حالت شدید

1- case-fatality rate

2- fulminant hepatic necrosis

بی علامت می باشند، در حدود ۲۰ درصد این افراد در طول ۱۰ تا ۲۰ سال دچار سیروز می شوند (Dienstag, ۲۰۱۵b). علایم (در صورت وجود) غیر اختصاصی هستند و معمولاً خستگی جزو علایم است. در بعضی بیماران، علایم اولیه به صورت سیروز به همراه نارسایی کبدی یا واریس های خونریزی دهنده می باشد. در واقع، هپاتیت ویروسی مزمن بی علامت (به عنوان یک گروه) علت عمده سرطان کبد و شایع ترین علت پیوند کبد می باشد.

هپاتیت مزمن معمولاً به صورت سرولوژیک تشخیص داده می شود (جدول ۳-۵۵). در مواردی که تست های آزمایشگاهی به طور پایدار غیرطبیعی هستند، بیوپسی کبد عموماً نشانگر التهاب فعال، نکروز مداوم و فیبروز خواهد بود؛ این یافته ها می توانند به سیروز منجر شوند. هپاتیت مزمن براساس علت، درجه (میزان فعالیت هیستولوژیک) و مرحله (شدت پیشرفت بیماری) طبقه بندی می گردد (Dienstag, ۲۰۱۵b).

اکثر زنان جوان مبتلا به هپاتیت مزمن، فاقد علامت بوده یا تنها دچار یک بیماری کبدی خفیف هستند. زنان فاقد علامت سروپوزیتیو^۱ عموماً مشکلی در رابطه با حاملگی ندارند. در هپاتیت های مزمن فعال و علامت دار، پیامد بارداری عمدتاً به شدت بیماری و فیبروز - و خصوصاً وجود یا عدم وجود هیپرتانسیون پورت - بستگی دارد. زنان اندکی که ما آنها را تحت درمان قرار داده ایم، به خوبی بارداری را پشت سر گذاشته اند، اما پیش آگهی آنها در طولانی مدت مطلوب نبوده است. به همین خاطر، این افراد بایستی از نظر احتمال پیوند کبد و نیز گزینه های مربوط به سقط و عقیم سازی تحت مشاوره قرار گیرند.

■ هپاتیت A

به دلیل اجرای برنامه های واکسیناسیون، میزان بروز هپاتیت A از سال ۱۹۹۵ تاکنون حدود ۹۵ درصد کاهش یافته است. در سال ۲۰۱۴، میزان بروز این بیماری ۰/۴ به ازای هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر بود (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها، ۲۰۱۶b). ویروس هپاتیت A نوعی پیکورنا ویروس RNA دار ۲۷ نانومتری است که از طریق مدفوعی-دهانی منتقل می گردد. انتقال عموماً به دنبال خوردن آب و غذای آلوده صورت می گیرد. دوره کمون بیماری حدود ۴ هفته است. ویروس وارد مدفوع افراد مبتلا شده و در

طول دوره نسبتاً کوتاه ویرمی، خون افراد مبتلا نیز منبع عفونت است. علایم و نشانه های بیماری غیراختصاصی و خفیف هستند. با این حال، زردی در اکثر بیماران رخ می دهد. علایم معمولاً کمتر از ۲ ماه طول می کشد، با این حال ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران ممکن است تا ۶ ماه علامت دار مانده و یا دچار عود شوند (Dienstag, ۲۰۱۵a). تشخیص سرولوژیک زودرس از طریق شناسایی آنتی بادی IgM ضد HAV - که ممکن است چندین ماه پابرجا بماند - صورت می گیرد. طی دوره نقاهت، آنتی بادی IgG غلبه می یابد؛ این آنتی بادی، پابرجا مانده و در برابر عفونت های بعدی مصونیت ایجاد می نماید. هپاتیت A مرحله ازمان ندارد.

درمان هپاتیت A در زنان باردار شامل استفاده از یک رژیم غذایی متعادل و نیز کاهش فعالیت های جسمانی است. چنانچه بیماری از شدت بالایی برخوردار نباشد، می توان افراد را به صورت سرپایی درمان نمود. در کشورهای توسعه یافته، اثر هپاتیت A بر روی بارداری، قابل توجه نیست (ACOG, ۲۰۱۵, ۲۰۱۶). با این حال در کشورهای جهان سوم، نرخ مرگ و میر مادری و پری ناتال به نحو قابل ملاحظه ای بالاتر است. شواهدی دل بر تراتوژن بودن هپاتیت A وجود ندارد و انتقال ویروس به جنین قابل چشم پوشی است. نرخ زایمان پره ترم ممکن است افزایش یابد؛ مواردی از کلسناز نوزادی گزارش شده است (Urganci, ۲۰۰۳). با وجود اینکه RNA هپاتیت A از شیر مادر جدا شده است، اما هیچ موردی از هپاتیت A نوزادی ثانویه به تغذیه از شیر مادر گزارش نشده است (Daudi, ۲۰۱۲).

به منظور پیشگیری ایمن سازی کودکان با استفاده از واکسن های حاوی ویروس غیرفعال شده توسط فرمالین، در بیش از ۹۰ درصد از موارد مؤثر است. کالچ متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶) و کمیته مشورتی ایمن سازی (Kim, ۲۰۱۵a) توصیه می کند که افراد پرخطر تحت واکسیناسیون HAV قرار گیرند. افراد پرخطر عبارتند از کسانی که به دلایل شغلی یا رفتاری در معرض خطر قرار دارند و نیز کسانی که به کشورهای پرخطر سفر می نمایند. CDC فهرستی از کشورهای پرخطر را در «کتاب زرد» اطلاعات بهداشتی سفرهای بین المللی CDC، (۲۰۱۶c) در سایت خود آورده است. ایمن سازی غیرفعال (پاسیو) در زنان

| جدول ۳-۵۵. رویکرد تشخیصی ساده شده (simplified) در بیماران مبتلا به هپاتیت | | | | |
|---|--------------|-----------------|-----------------|---|
| تشخیص | تست سرولوژیک | | | |
| | Anti-HCV | IgM Anti-HBc | IgM Anti-HAV | |
| هپاتیت A حاد | - | - | + | - |
| هپاتیت B حاد | - | + | - | + |
| هپاتیت B مزمن | - | - | - | + |
| هپاتیت A حاد و هپاتیت B مزمن | - | - | + | + |
| هپاتیت حاد A و B | | + | + | + |
| هپاتیت C حاد | + | - | - | - |

داشته است.

ویروس هپاتیت B در اثر تماس با خون یا مایعات بدن افراد آلوده منتقل می‌شود. انتقال عمودی (به معنای انتقال از مادر به جنین یا نوزاد) مسئول حداقل ۳۵ تا ۵۰ درصد موارد عفونت‌های HBV مزمن در کشورهای اندمیک است. در کشورهای با شیوع پایین بیماری نظیر ایالات متحده آمریکا (شیوع کمتر از ۲ درصد)، روش شایع‌تر انتقال HBV از طریق انتقال جنسی یا استفاده از سوزن آلوده مشترک است. HBV از طریق تمامی مایعات بدن منتقل می‌شود، اما تماس با سرم سرشار از ویروس مؤثرترین راه انتقال بیماری است.

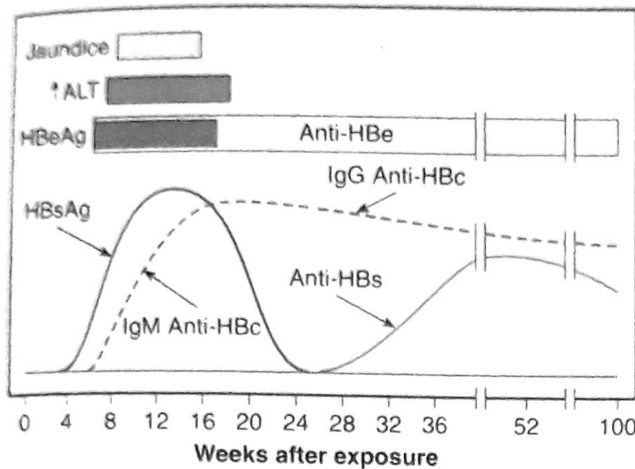
هپاتیت B حاد پس از یک دوره کمون ۳۰ تا ۱۸۰ روزه (به طور متوسط ۸ تا ۱۲ هفته) ایجاد می‌شود. حداقل نیمی از عفونت‌های حاد بدون علامت هستند. در صورت وجود علائم، معمولاً خفیف بوده و عبارتند از بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، تب، درد شکمی و زردی. HBV حاد مسئول نیمی از موارد هپاتیت فولمینان است. در بیش از ۹۰ درصد بیماران، علائم طی ۳ تا ۴ ماه به طور کل از بین می‌روند.

تصویر ۲-۵۵ توالی آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های مختلف HBV را در عفونت حاد به نمایش درآورده است. اولین مارکر سرولوژیک که شناسایی می‌شود، آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B

بارداری که اخیراً در تماس شخصی یا جنسی نزدیک با افراد مبتلا به هپاتیت A بوده‌اند، با تجویز ایمونوگلوبولین (با دوز ۰/۰۲mL/kg) صورت می‌گیرد (Kim, ۲۰۱۵a, Victor و همکاران وی (۲۰۰۷) گزارش کرده‌اند که میزان تأثیر دوزهای معمول واکسن HAV طی ۲ هفته پس از مواجهه در پیشگیری از HAV به اندازه ایمونوگلوبولین سرمی است. در هر دو گروه، نرخ بروز HAV حدود ۳ تا ۴ درصد است.

■ هپاتیت B

این ویروس، یک ویروس با DNA ۲ رشته‌ای از خانواده هپادناویروس‌هاست. این ویروس در کل جهان یافت می‌شود و در آفریقا، مرکز و جنوب شرقی آسیا، چین، اروپای شرقی و خاورمیانه و برخی نواحی آمریکای جنوبی اندمیک است و شیوع آن به ۵ تا ۲۰ درصد می‌رسد. سازمان بهداشت جهانی (۲۰۰۹) تخمین می‌زند بیش از ۲ میلیارد نفر در کل جهان به ویروس HBV آلوده‌اند و از میان آنها ۳۷۰ میلیون به عفونت مزمن مبتلا هستند. براساس تخمین مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (۲۰۱۶b) حدود ۱۸۱۰۰ مورد هپاتیت B حاد در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۱۴ گزارش شده است که از زمانی که در سال ۱۹۸۰ واکسیناسیون معرفی گردید، بیش از ۸۰ درصد کاهش



تصویر ۲-۵۵ توالی پیدایش آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های مختلف در هپاتیت B حاد. ALT: آلانین آمینوترانسفراز؛ آنتی HBc: آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن هسته‌ای هپاتیت B؛ آنتی HBe: آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن e هپاتیت B؛ آنتی HBs: آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B؛ HBeAg: آنتی‌ژن e هپاتیت B؛ HBsAg: آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B.

غربالگری روتین پره‌ناتال تشخیص داده می‌شود (Stewart, ۲۰۱۳). در مروری که بر روی نمونه بیماران بستری کشور (NIS) انجام شده است، افزایش مختصر خطر زایمان پره‌ترم در مادران HBV مثبت گزارش شده است، اما تأثیری بر روی محدودیت رشد جنین یا میزان پره‌اکلامپسی دیده نشده است (Reddick, ۲۰۱۱). سایرین نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند (Chen, ۲۰۱۵). عفونت ویروسی از طریق جفت نادر است و Towers و همکاران (۲۰۰۱) گزارش نموده‌اند که DNA ویروس ندرتاً در مایع آمنیوتیک یا خون بند ناف یافت می‌شود. نکته جالب این است که HBV DNA در تخمدان زنان باردار HBV مثبت یافت شده است ولی این عامل احتمالاً در انتقال پری‌ناتال اهمیت ندارد (Jin, ۲۰۱۶b). بالاترین سطوح HBV DNA در زنانی که ویروس را به جنین منتقل کرده بودند، یافت شد (Dunkelberg, ۲۰۱۵؛ جامعه طب مادر - جنین، ۲۰۱۶).

در غیاب ایمونوپروپروفیلاکسی HBV، ۱۰ تا ۲۰ درصد زنان مثبت از نظر HBsAg عفونت ویروسی را به شیرخوار خود انتقال می‌دهند. در صورتی که مادر HBsAg و HBeAg مثبت باشد،

HBsAg است که اغلب پیش از افزایش سطح آمینوترانسفرازها، پدیدار می‌شود. با از بین رفتن HBsAg، آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن سطحی (anti-HBs) ایجاد می‌شوند و نشان‌دهنده از بین رفتن کامل بیماری هستند. آنتی‌ژن هسته‌ای هپاتیت B یک آنتی‌ژن داخل سلولی است و در سرم قابل تشخیص نمی‌باشد. با این حال، anti-HBc چندین هفته پس از پیدایش HBsAg قابل شناسایی است. آنتی‌ژن Be هپاتیت (HBeAg) در مواقع همانندسازی بالای ویروس ظاهر می‌شود و اغلب با HBV DNA همبستگی دارد. پس از مرحله حاد هپاتیت، تقریباً ۹۰ درصد بیماران بزرگسال به طور کامل بهبود می‌یابند. ۱۰ درصدی که به صورت مزمن آلوده باقی می‌مانند، هپاتیت B مزمن دارند.

عفونت مزمن HBV اغلب بدون علامت است، اما ممکن است از نظر بالینی به صورت بی‌اشتهایی پایدار، کاهش وزن، خستگی و هپاتواسپلنومگالی ظاهر کند. تظاهرات خارج کبدی عبارتند از آرتریت، واسکولیت ژنرالیزه، گلوومرولونفریت، پریکارдит، میوکاردیت، میلیت عرضی و نوروپاتی محیطی. یکی از ریسک فاکتورهای بیماری مزمن، سن ابتلا است. ازمان در بیش از ۹۰ درصد موارد در نوزادان، ۵۰ درصد در کودکان کم سن و سال و کمتر از ۱۰ درصد در بزرگسالان دچار نقص ایمنی رخ می‌دهد. عامل خطر دیگر وضعیت نقص ایمنی نظیر عفونت با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، گیرندگان پیوند یا افرادی که تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند است. افراد دچار عفونت مزمن ممکن است ناقلین بدون علامت باشند و یا به بیماری مزمن با یا بدون سیروز مبتلا باشند. بیماران دچار بیماری مزمن، HBsAg سرم به طور پایدار مثبت است. بیمارانی که شواهد نرخ بالای رونویسی ویروس (HBV DNA با یا بدون HBeAg) دارند، با احتمال بیشتری دچار سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار می‌شوند. دیده شده است که HBV DNA بیشترین همبستگی را با آسیب کبدی و خطر پیشرفت بیماری دارد.

بارداری و هپاتیت B

عفونت هپاتیت B سبب افزایش موربیدیت و مرگ‌ومیر مادران نمی‌شود. این عفونت اغلب بدون علامت بوده و تنها در

۲/۴ درصدی انتقال افزایش پیدا نمی‌کند. علی‌رغم اینکه این ویروس در شیر مادر وجود دارد، اما تغذیه با شیرخشک میزان انتقال را کاهش نمی‌دهد (Shi, ۲۰۱۱). آکادمی اطفال آمریکا و کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷)، عفونت HBV مادر را کنترل‌اندیکاسیون شیردهی محسوب نمی‌کند.

در مادران پرخطر سرونکاتیو، واکسن هپاتیت B را می‌توان طی بارداری تجویز کرد. میزان کارایی واکسن در این افراد مشابه بزرگسالان غیرباردار است و میزان تبدیل سرمی^۱ به طور کلی پس از تجویز ۳ دوز به ۹۵ درصد می‌رسد (Stewart, ۲۰۱۳). کامل کردن برنامه واکسیناسیون کامل ۱، ۰ و ۶ ماهه طی بارداری مشکل است و میزان کمپلیانس بیمار پس از زایمان کاهش می‌یابد. Sheffield و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که تجویز ویریدی رژیم ۳ دوزی (در ابتدا و سپس در ماه‌های ۱ و ۴) به ترتیب سبب ایجاد نرخ سروکانورژن ۵۶، ۷۷ و ۹۰ درصد می‌شود. این رژیم به آسانی طی مراقبت‌های روتین پره‌ناتال تکمیل می‌شود.

■ هپاتیت D

HDV که هپاتیت دلتا نیز خوانده می‌شود، نوعی RNA ویروس ناقص است. هسته دلتا و پوشش HBsAg، یک ذره هیبریدی را تشکیل می‌دهند. HDV بایستی به صورت ثانویه یا همزمان با ویروس هپاتیت B ایجاد عفونت کند؛ این ویروس نمی‌تواند بیش از ویروس هپاتیت B در سرم باقی بماند. نحوه انتقال HDV مشابه HBV است. عفونت همزمان مزمن با ویروس‌های هپاتیت B و D، شدیدتر از هپاتیت B به تنهایی است و حدود ۷۵ درصد از بیماران، دچار سیروز می‌گردند. عفونت HDV با وجود anti-HDV و HBV DNA تشخیص داده می‌شود. انتقال عفونت به نوزادان نامعمول است، زیرا تزریق واکسن HBV به نوزادان، عموماً از هپاتیت دلتا جلوگیری می‌کند.

■ هپاتیت C

HCV نوعی RNA ویروس تک رشته‌ای است. نحوه انتقال

این میزان به حدود ۹۰ درصد افزایش می‌یابد. ایمونوپروپیلایکسی و تجویز واکسن هپاتیت B به شیرخواران متولد شده از مادران مبتلا به عفونت HBV، میزان انتقال را به طور چشم‌گیری کاهش داده است و از حدوداً ۹۰ درصد عفونت‌ها جلوگیری کرده است (Smith, ۲۰۱۲). اما در زنانی که بار ویروسی در آنها بالاست (۱۰^۶ تا ۱۰^۸ نسخه در میلی‌لیتر) یا زنانی که HBeAg مثبت هستند فارغ از انجام ایمونوپروپیلایکسی، میزان انتقال عمودی حداقل ۱۰ درصد است (Yi, ۲۰۱۶).

جامعه طب مادر - جنین (۲۰۱۶) جهت کاهش انتقال عمودی در زنانی که به دلیل سطح بالای HBV DNA در معرض بیشترین خطر قرار دارند، درمان ضد ویروسی را توصیه است. لامی‌وودین (یک آنالوگ سیتیدین نوکلئوزید) خطر عفونت HBV در جنین را در زنانی که بار ویروسی بالایی از HBV دارند به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. اطلاعات اخیر حاکی از این است که ممکن است لامی‌وودین در سه ماهه سوم تأثیر کمتری داشته باشد. علاوه بر این، این دارو موجب ایجاد جهش‌های مقاوم شده و در سه ماهه اول به عنوان داروی خط اول مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. داروهای جدیدتر عبارتند از tenofovir (آنالوگ نوکلئوزید آدنوزین) و telbivudine (آنالوگ تیمیدین). احتمال ایجاد مقاومت در هر دوی این داروها نسبت به لامی‌وودین، کمتر است (Ayres, ۲۰۱۴؛ Yi, ۲۰۱۶). جامعه طب مادر - جنین (۲۰۱۶) تنوفویر را به عنوان داروی خط اول در طول بارداری توصیه می‌کند (۲۰۱۶). به نظر می‌رسد که این داروهای ضد ویروسی در بارداری بی‌خطر بوده و موجب بالا رفتن میزان ناهنجاری‌های مادرزادی یا پیامدهای مامایی نامطلوب نمی‌شوند (Brown, ۲۰۱۶). ایمونوگلوبولین هپاتیت B (HBIG) که قبل از زایمان به زنانی که در خطر بیشتری برای انتقال هستند تجویز می‌شود، نیز هزینه اثربخشی بالایی داشته است (Fan, ۲۰۱۶).

به شیرخواران مادران سروپوزیتو بلافاصله پس از تولد HBIG تزریق می‌شود. همچنین اولین دوز از سه دوز واکسن نو ترکیب هپاتیت B نیز به همراه آن تزریق می‌شود. Hill و همکاران (۲۰۰۲) از این روش در ۳۶۹ شیرخوار استفاده کردند و گزارش نمودند که در صورت تکمیل شدن واکسیناسیون، نرخ

بارداری و هیپاتیت C

همان طور که انتظار می رود اکثر بیمارانی که HCV در آنها تشخیص داده می شود، بیماری مزمن دارند. در ابتدا تصور می شد عفونت HCV تأثیرات محدودی بر روی بارداری داشته باشد. با این حال، گزارشات جدیدتر افزایش متوسط خطر جنینی وزن کم هنگام تولد، بستری در NICU، زایمان پره ترم و تهویه مکانیکی را گزارش کردند (Berkley، ۲۰۰۸؛ Pergam، ۲۰۰۸؛ Reddick، ۲۰۱۱). در برخی از زنان این پیامدهای نامطلوب ناشی از رفتارهای پرخطر همزمان مرتبط با عفونت HCV بوده اند.

اصلی ترین پیامد نامطلوب پری ناتال، انتقال عمودی عفونت به جنین-نوزاد است. احتمال انتقال عمودی در مادران مبتلا به ویرمی بالاتر است (Joshi، ۲۰۱۰؛ Indolfi، ۲۰۱۴؛ Airolidi و Berghella، ۲۰۰۶)، نرخ انتقال عمودی را در زنان HCV مثبت RNA-منفی ۱ تا ۳ درصد و در زنان HCV-مثبت RNA مثبت ۴ تا ۶ درصد گزارش نمودند. Mc Menamin و همکاران (۲۰۰۸) با انجام یک مطالعه در دوبلین، میزان انتقال عمودی را در ۵۴۵ زن HCV-مثبت مورد بررسی قرار دادند. آنها دریافتند که نرخ انتقال عمودی در زنان RNA-مثبت ۷/۱ درصد است (McMenamin، ۲۰۰۸). Snidjewing (۲۰۱۵) و Tovo (۲۰۱۶) دریافتند هنگامی که مادر به HIV نیز مبتلا باشد، احتمال درگیری بیشتر است. گزارشی مبنی بر این موضوع وجود ندارد که ملاحظات تشخیصی تهاجمی پره ناتال، انتقال به جنین را افزایش دهند. با این حال، Rac و Sheffield (۲۰۱۴) ذکر کردند که مطالعات اندکی به این احتمال اشاره کرده اند و توصیه می کنند که از عبور از جفت هنگام آمینوسنتز ممانعت به عمل آید. در حدود دو سوم موارد انتقال پیش از تولد، حول و حوش زایمان رخ می دهد. ژنوتیپ HCV، مداخلات تهاجمی پیش از تولد، شیردهی، و روش وضع حمل با انتقال مادر به کودک، ارتباطی ندارند. با این حال مداخلات تهاجمی نظیر پایش الکترونیک داخلی ضربان قلب جنین نباید انجام شوند. عفونت HCV کتراندیکاسیون شیردهی نیست.

در حال حاضر هیچ واکسن تأیید شده ای برای پیشگیری از HCV وجود ندارد. درمان عفونت مزمن HCV از گذشته شامل

HCV از طریق خون و مایعات بدن است، به استثنای آن که احتمال انتقال این عفونت از طریق تماس های جنسی، چندان بالا نیست. یک سوم افراد anti-HCV مثبت هیچ ریسک فاکتور شناخته شده ای ندارند (Dienstag، ۲۰۱۵b) غربالگری HCV در افراد ذیل توصیه می شود: افراد آلوده به HIV، افرادی که از مواد مخدر تزریقی استفاده می کنند، بیماران همودیالیزی، کودکان متولد شده از مادران مبتلا به HCV، افرادی که در معرض خون یا مایعات بدن HCV مثبت قرار گرفته اند، افرادی که افزایش غیرقابل توجهی در سطح آمینوترانسفرازها دارند و گیرندگان خون یا پیوند پیش از جولای ۱۹۹۲. غربالگری پره ناتال در زنان پرخطر توصیه شده است و شیوع سرمی آن در ایالات متحده ۱ تا ۲/۴ درصد گزارش شده است (ACOG، ۲۰۱۶؛ Arshad، ۲۰۱۱). این میزان در زنان HIV مثبت بالاتر است و Santiago-Munoz و همکاران (۲۰۰۵) به این یافته رسیدند که ۶/۳ درصد زنان باردار آلوده به HIV در بیمارستان پارکلند به طور همزمان به هیپاتیت B یا C نیز آلوده بودند.

عفونت حاد HCV معمولاً بدون علامت یا با علایم مختصر است. تنها ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران دچار زردی می شوند. دوره کمون از ۱۵ تا ۱۶۰ روز متفاوت است و متوسط آن ۷ هفته است. سطح آمینوترانسفرازها در طی عفونت حاد به صورت دوره ای افزایش می یابد. امروزه آزمون HCV RNA گزینه تشخیصی ارجح برای HCV است و حتی قبل از افزایش آمینوترانسفرازها و ایجاد anti-HCV قابل شناسایی است. آنتی بادی anti-HCV به طور متوسط تا ۱۵ هفته در برخی موارد تا یک سال قابل شناسایی نیست (Dienstag، ۲۰۱۵a).

۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران مبتلا به عفونت حاد HCV دچار عفونت مزمن می شوند. علی رغم اینکه اکثر این بیماران بدون علامت باقی می مانند، ۲۰ تا ۳۰ درصد طی ۲۰ تا ۳۰ سال به سوی سیروز پیشرفت می کنند. سطح آمینوترانسفرازها نوسان می کند و سطح HCV RNA در طول زمان تغییر می کند. در ۵۰ درصد موارد در بیوپسی کبد، بیماری مزمن و فیبروز مشهود است، با این حال یافته های فوق معمولاً خفیف اند. به طور کلی، پیش آگهی کلی در اکثر بیماران عالی است.

مقدماتی از زنان بارداری که به صورت ناخواسته تحت واکسیناسیون قرار گرفتند، هیچ‌گونه رخداد جنینی یا مادری نامطلوبی را نشان نداده است (Wu, ۲۰۱۲). در حال حاضر، مشخص نیست که این واکسنی که در چین تأیید شده است، در مناطق دیگر جهان که سایر ژنوتیپ‌ها غالبند، اثربخشی دارد یا نه. ژنوتیپ ۴ در چین شایع‌تر است، و ژنوتیپ ۲ و ۳ در آمریکا شیوع بیشتری دارد. در حال حاضر واکسنی در دسترس نمی‌باشد که توسط FDA تأیید شده باشد.

هیپاتیت E در سراسر جهان یافت می‌شود، و با این که در آسیا شیوع بیشتری دارد، اما طبق فهرست CDC (۲۰۱۵)، در مکزیک نیز بسیار بومی (اندمیک) است. میزان شیوع سرمی^۳ با توجه به سن و جغرافیا متفاوت است اما به صورت کلی میزان ۱۰ درصد گزارش شده است. ایالت Durango بیشترین میزان شیوع (۳۷ درصد) را داراست (Fierro, ۲۰۱۶).

■ هیپاتیت G

ویروس هیپاتیت G نوعی RNA فلاوی ویروس منتقل شونده از راه خون است؛ که امروزه HPvG^۴ نامیده می‌شود. این ویروس، در کبد، طحال، مغز استخوان، و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی دیده می‌شود اما در واقع باعث هیپاتیت نمی‌شود (Chivero, ۲۰۱۵). به نظر می‌رسد که این بیماری ۷۵۰ میلیون نفر را در سراسر دنیا عفونی کرده و دو برابر این میزان، شواهدی از عفونت قبلی دارند. این عفونت ممکن است به خصوص در صورت همراهی با HIV، پاسخ ایمنی را تضعیف کند. امروزه، هیچ درمانی به جز احتیاطات پایه^۵ خونی و مایعات بدن توصیه نمی‌شود. انتقال عمودی (به جنین / شیرخوار) و انتقال افقی (به شریک جنسی) نیز شرح داده شده است (Trinks, ۲۰۱۴).

■ هیپاتیت اتوایمیون (خودایمنی)

هیپاتیت اتوایمیون عموماً نوعی هیپاتیت مزمن پیشرونده است که افتراق آن از هیپاتیت‌های مزمن ویروسی بسیار مهم است. هیپاتیت خود ایمنی در زنان شایع‌تر است و معمولاً با سایر انواع

کها استر هرون (استاندارد و پگیله شده) به تنهایی یا در ترکیب با ریبویرین بوده است. استفاده از این رژیم درمانی در دوران بارداری ممنوع است و علت آن تراتوژنیک بودن ریبویرین در حیوانات است (Joshi, ۲۰۱۰). در مرور ابتدایی ۵ ساله دفتر ثبت ریبویرین در بارداری، هیچ شواهدی مبنی بر تراتوژن بودن این دارو در دوران بارداری یافت شده است. با این حال، دفتر ثبت کمتر از نصف اعداد لازم جهت ارایه یک بیانییه قطعی را شامل می‌شده است (Roberts, ۲۰۱۰). تکوین و مطالعه بر روی داروهای ضد ویروسی با عمل مستقیم و هدف گیرنده میزبان در دهه گذشته، امید زیادی را در درمان هیپاتیت C مزمن ایجاد کرده است (Liang, ۲۰۱۳; Lok, ۲۰۱۲; Poordad, ۲۰۱۳). در حال حاضر رژیم‌های درمانی بدون اینترفرون و ریبویرین در حال ارزیابی‌اند، اما هیچ اطلاعاتی درباره استفاده در زنان باردار در دست نیست.

■ هیپاتیت E

ویروس HEV نوعی ویروس منتقل شونده از راه آب است که عموماً از طریق رودهای و استفاده از منابع آب آلوده منتقل می‌گردد (Hoofnagle, ۲۰۱۲). ویروس هیپاتیت E احتمالاً شایع‌ترین علت هیپاتیت حاد است (Hoofnagle, ۲۰۱۲). این ویروس در کشورهای جهان سوم اپیدمی‌هایی بوجود می‌آورد که با مرگومیر و عوارض قابل توجهی همراه هستند. Jin و همکاران (۲۰۱۶a) در یک متاآنالیز بر روی حدود ۴۰۰۰ مورد در آسیا و آفریقا، میزان مرگ موردی^۱ مادری و جنینی را به ترتیب ۲۱ و ۳۴ درصد گزارش کردند. هیپاتیت فولمینانت علی‌رغم اینکه نادر است، اما در زنان باردار شایع‌تر است و سبب افزایش میزان مرگومیر می‌شود. پاسخ ایمنی ذاتی تغییر یافته نسبت به عفونت اولیه^۲ هیپاتیت E در طول بارداری که بر پیام‌رسانی گیرنده شبه ناقوس^۲ و عملکرد ماکروفاژ اثر می‌گذارد، می‌تواند به عنوان عاملی در ایجاد هیپاتیت برق‌آسا مطرح باشد (Sehgal, ۲۰۱۵).

نوعی واکسن نو ترکیب HEV در چین تولید و تأیید شده است. این واکسن به مدت ۱۲ ماه بعد از واکسیناسیون بیش از ۹۵ درصد مؤثر است. اثر طولانی مدت ۸۷ درصد دارد، و تیتراهای محافظتی تا ۴/۵ سال حفظ می‌شود (Zhang, ۲۰۱۵). اطلاعات

1- case-fatality
3- seroprevalence

2- toll-like receptor
4- human pegiviras

■ اضافه بار آهن و مس

اضافه بار آهن و مس می تواند موجب هپاتیت مزمن و سیروز شود. اضافه بار آهن ممکن است از علت اولیه ناشی شود که عموماً ارثی است (مانند هموکروماتوز مزمن)؛ و یا ثانویه به عوارض اختلالات هموگلوبولین باشد. بسیاری از جهش های ژنی زمینه ساز هموکروماتوز ارثی، هپسیدین را درگیر می کنند و منجر به اختلال تنظیم انتقال آهن می شوند (فصل ۴). بعضی از این جهش ها در جمعیت های خاصی از اروپای شمالی شایع تر است (Pietrangelo, ۲۰۱۶؛ Salgia, ۲۰۱۵). کاردیومیوپاتی، دیابت، بیماری مفصلی، و تغییرات پوستی می توانند به همراه بیماری کبدی وجود داشته باشند. پیامدهای بارداری ناشی از اضافه بار آهن در هموکروماتوز ارثی از درجاتی از اختلال عملکرد کبدی ناشی می شود، با این حال سطوح بالاتر آهن بر وزن هنگام تولد اثر می گذارد (Dorak, ۲۰۰۹).

بیماری کبدی آلوایمیون بارداری، نوعی هموکروماتوز نوزادی است که بر مادر اثر نمی گذارد و امروزه گفته می شود که این بیماری، آلوایمیون است (Anastasio, ۲۰۱۶). در این بیماری، اتوآنتی بادی های مادری از جنین عبور کرده و موجب اختلال عملکرد هموستاز آهن می شوند، با این حال هدف آنتی ژنی این آلوآنتی بادی ها نامشخص باقی مانده است. این بیماری موجب مرگومیر و عوارض قابل توجه نوزادی شده، و معمولاً در بارداری های بعدی عود می کند. در این موارد، درمان قبل از زایمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) ممکن است موجب بهبود پیامدها شود (Feldman, ۲۰۱۳؛ Roumiantsev, ۲۰۱۵).

در بیماری ویلسون، اضافه بار مس موجب هپاتیت مزمن و سیروز می شود. این بیماری عمومی ممکن است با کاردیومیوپاتی، بیماری کلیوی، علایم عصبی روانی، و بعضی ناهنجاری های اندوکراین تظاهر یابد. حلقه کیزر - فلیشر^۱ که عنبیه را در بر می گیرد، ویژگی بالایی برای این بیماری دارد، اما در صورت شک به این بیماری معمولاً بررسی ژنتیکی لازم است. جهش های اتوزوم غالب ژن *ATP7B* موجب این اختلال

بیماری خود ایمنی (به خصوص بیماری تیروئیدیت خود ایمنی و سندرم شوگرن) همراهی دارد. علایم معمول هپاتیت حاد و مزمن وجود دارند، اما در یک چهارم موارد بدون علامت است. میزان سیروز در سراسر دنیا متفاوت است، اما در کشورهای غربی، هپاتیت خود ایمنی شایع تر است و با آنتی بادی های متعدد خود ایمنی مانند آنتی بادی ضد هسته (ANA) و آنتی بادی ضد عضله صاف مشخص می شود. هپاتیت خود ایمن نوع ۲ در زنان شایع تر است و معمولاً تظاهر تهاجمی تری دارد. بروز آن در کودکی و نوجوانی، قبل از پیک سنین باروری، در حداکثر میزان خود قرار دارد. درمان شامل کورتیکواستروئیدها، به تنهایی یا در ترکیب با آزاتیوپورین است. عدم پاسخ به این داروها در بیماری نوع دو شایع تر است، و تقریباً تمام زنان مبتلا به بیماری نوع ۲ به درمان شدیدتر و طولانی مدتتری نیاز دارند (Vierling, ۲۰۱۵). در بعضی از بیماران مبتلا به نوع پیشرفته بیماری و سیروز، کارسینوم سلول کبدی ایجاد می شود. در مجموع، هپاتیت خود ایمن (به خصوص در صورت شدید بودن) احتمال پیامدهای نامطلوب بارداری را افزایش می دهد.

Westbrook و همکاران (۲۰۱۲) پیامدهای ۸۱ بارداری را در ۵۳ زن گزارش کرد. یک سوم دچار شعله وری بیماری شدند، و این احتمال در افرادی که تحت درمان نبودند یا افراد که در سال قبل از لقاح، بیماری فعال داشتند، شیوع بیشتری داشت. عوارض مادری و جنینی در زنان مبتلا به سیروز بیشتر بود، به خصوص از نظر احتمال مرگ یا نیاز به پیوند کبد در طول بارداری یا ۱۲ ماه بعد از زایمان. در بررسی پایگاه داده ملی سوئد، فراوانی تولد پیش از موعد، وزن کم تولد، و دیابت بالاتر بود، اما فراوانی پره کلایمیا یا وضع حمل سزارین افزایش نداشت (Stokkeland, ۲۰۱۶). Danielsson Borssen (۲۰۱۶) در ۸۴ درصد از ۵۸ زنی که ۱۰۰ نوزاد را به دنیا آوردند، بیماری پایدار یا خفیف را گزارش کرد. در حدود یک چهارم موارد قبل از هفته ۳۸ زایمان کردند، و در یک سوم موارد، شعله وری بعد از زایمان مشاهده شد. سیروز در ۴۰ درصد افراد وجود داشت و این زنان با عوارض بیشتری در طول بارداری مواجهه بودند.

از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مبتلا به NAFLD هستند، و مقاومت به انسولین به عنوان یکی از 'ضربات' احتمالی مطرح است (Buzzetti, ۲۰۰۶). Browning و همکاران (۲۰۰۴) از MR اسپکتروسکوپی برای تعیین شیوع NAFLD در Dallas County استفاده کرده و دریافتند که در حدود یک سوم بزرگسالان مبتلا به این بیماری بودند. این میزان براساس قومیت متفاوت بود: ۴۵ درصد در اسپانیایی تبارها، ۳۳ درصد در سفیدپوستان، و ۲۴ درصد در سیاهپوستان. بیشتر افراد (۸۰ درصد) مبتلا به استئاتوز، آنزیم‌های کبدی طبیعی داشتند. در مطالعه‌ای بر روی نوجوانان چاق که تحت جراحی چاقی قرار گرفتند، بیش از یک سوم این افراد، مبتلا به کبد چرب بدون هپاتیت بودند، در حالی که ۲۰ درصد دیگر مبتلا به NASH قطعی یا مرزی بودند (Xanthakos, ۲۰۱۵).

آسیب کبدی از NAFLD به سمت NASH پیشرفت می‌کند و سپس فیروز کبدی به وجود می‌آید که ممکن است به سمت سیروز پیشرفت کند (Goh, ۲۰۱۶). با این حال، در بیشتر افراد، بیماری معمولاً بی‌علامت است، و توضیح شایعی برای علت بالا بودن سطوح ترانس آمینازهای سرمی در دهندگان خون و یا در طول سایر غربالگری‌های روتین می‌باشد. در واقع، در ۹۰ درصد افرادی که دچار افزایش سطوح ترانس آمیناز به صورت بدون علامت هستند و سایر بیماری‌های کبدی رد شده‌اند، NAFLD به عنوان علت مطرح است. همچنین، NAFLD شایع‌ترین علت آزمایش‌های کبدی غیر طبیعی در بزرگسالان در آمریکا می‌باشد. امروزه کاهش وزن به همراه کنترل دیابت و دیس لیپیدمی تنها درمان پیشنهادی می‌باشد.

انفیلتراسیون کبد چرب، احتمالاً از آن میزانی که در زنان باردار دیابتی و مسن یافت می‌شود، شیوع بسیار بیشتری دارد. در زنان باردار با انفیلتراسیون هنگامی که آسیب کبدی شدید (کبد چرب حاد بارداری) رد شود، میزان پیامدهای بارداری وابسته به درگیری کبد، در مقایسه با زنان باردار با وزن مشابه بیشتر نیست. با این حال، اطلاعات نوظهور، مطرح کننده این است که ممکن است این بیماری موجب پیامدهای نامطلوب بارداری شود. در

می‌شوند. این ژن ATPase نوع P - را که در انتقال مس به سرولوپلاسمین و صفرا دخیل است رمزگذاری می‌کند (Bandman, ۲۰۱۵).

بیماری ویلسون ممکن است موجب ناباروری شود، اما پیامدهای بارداری در افرادی که باردار می‌شوند، از شدت بیماری تأثیر می‌پذیرد. Malik و همکاران (۲۰۱۳) چهار مورد را در بارداری گزارش کردند، و سه مورد دچار هیپرتانسیون بارداری یا پره‌اکلاپسی شده بودند. پیامدهای نوزادی و مادری مطلوب بودند، محققین، درمان با شلاتورهای مثل پنی سیلامین و زینک سولفات را در بارداری مورد بررسی قرار دادند، کالچ گوارش آمریکا ذکر می‌کند که اطلاعات کمی برای انتخاب بهترین شلاتور وجود دارد (Tran, ۲۰۱۶). این داروها عبارتند از: پنی سیلامین، زینک، تریتین^۱. در هر صورت، خطرات قطع دارو بیشتر از عوارض احتمالی داروهاست. خطرات قطع دارو عبارتند از نارسایی کبدی، آسیب جفت و کبد جنین. بر همین اساس، کالچ گوارش آمریکا توصیه می‌کند که زنان باردار باید درمان با شلاتور را ادامه دهند، اما به منظور بهبود ترمیم زخم در صورت وضع حمل جراحی، کاهش دوز ۲۵ تا ۵۰ درصدی را باید نظر داشت. لازم به یادآوری است، که مس تنظیم کننده فعالیت پروتئین‌های ضروری برای ترمیم زخم می‌باشد.

■ بیماری کبد چرب غیرالکلی

این بیماری معمولاً با چاقی همراه است و شایع‌ترین بیماری کبدی مزمن در ایالات متحده می‌باشد (Diehl, ۲۰۱۷). شدیدترین فرم آن استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) است که شیوع روزافزونی دارد و ممکن است به سمت سیروز کبدی پیشرفت کند. بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، نوعی بیماری کبد چرب ماکرو ویزیکولی است که به آسیب کبدی ناشی از الکل شباهت دارد اما در نبود سوء مصرف الکل دیده می‌شود. چاقی، دیابت نوع ۲، هیپرلیپیدمی (سندرم X) معمولاً با این بیماری همراهی دارند (فصل ۴۸). این فرضیه در حال حاضر مطرح کننده این است که ممکن است این بیماری با سایر عوامل اتیولوژیک وارد تعامل شده و موجب اثرات یا 'ضربات'^۲ متعددی می‌شوند که منجر به آسیب کبدی می‌شود. به عنوان مثال، نیمه

میان ۱۱۰ بارداری در افراد دچار NAFLD در بررسی دفتر ثبت ملی بیمار و دفتر ثبت طبی تولد سوئد با احتمال دیابت بارداری، پره‌اکلاپسی، تولد پیش از موعد، و نوزادهای با وزن کم، در افراد مبتلا، دو سه برابر افراد غیر مبتلاست (Hagstrom, ۲۰۱۶). Yarrington و همکاران (۲۰۱۶)، میزان بالایی از دیابت بارداری را در زنان غیر باردار بدون بیماری کبدی، بدون مصرف الکل، و غیر مبتلا به دیابت که در سه ماهه اول، سطوح افزایش یافته آلانین ترانس آمیناز داشتند، گزارش کرد. با تشدید اندمی چاقی، اثرات نامطلوب این بیماری کبدی بر بارداری بیشتر مشخص خواهد شد.

■ سیروز

آخرین مرحله مسیر مشترک برخی اختلالات، آسیب مزمن و برگشت پذیر کبد همراه با فیروز وسیع و ایجاد ندول‌های رژنراتیو است. شایع‌ترین علت سیروز در جمعیت عمومی، سیروز لانک^۱ است که ناشی از مصرف مزمن الکل می‌باشد. با این حال در زنان جوان (از جمله زنان باردار) شایع‌ترین علت، سیروز پُست نکروتیک ناشی از هپاتیت مزمن B و C است. امروزه می‌دانیم که علت اکثر موارد سیروز کریپتوزینیک^۲، بیماری کبد چرب غیرالکلی می‌باشد (Goh, ۲۰۱۶). تظاهرات بالینی سیروز عبارتند از زردی، ادم، کواگولوپاتی، ناهنجاری‌های متابولیک و هیپرتانسیون پورت. هیپرتانسیون پورت با اسپلنومگالی و ایجاد واریس‌های معده‌ای-روده‌ای همراه است. بروز ترومبوآمبولی وریدهای عمقی نیز افزایش می‌یابد (Spøgaard, ۲۰۰۹). پیش‌آگهی خوب نیست؛ ۷۵ درصد از افراد، دچار بیماری پیشرونده‌ای می‌شوند که ظرف ۱ تا ۵ سال به مرگ منجر می‌گردد.

زنان مبتلا به سیروز علامت‌دار اغلب نابارور هستند. کسانی که باردار می‌شوند نیز عموماً پیش‌آگهی بدی دارند. عوارض شایع عبارتند از: نارسایی کبدی گذرا، خونریزی از واریس‌ها، زایمان پره‌ترم، محدودیت رشد جنین و مرگ مادر (Tan, ۲۰۰۸). که در صورت وجود واریس‌های مری، پیامدهای بارداری عموماً بدتر می‌شوند.

یک عارضه بالقوه کشنده دیگر سیروز، در اثر آنورسم‌های

شریانی طحالی رخ می‌دهد. حدود ۲۰ درصد پارگی‌ها طی بارداری رخ می‌دهند و ۷۰ درصد آنها در سه ماهه سوم بارداری (Palatnik, ۲۰۱۷; Tan, ۲۰۰۸). Ha و همکاران (۲۰۰۹) با مرور ۳۲ مورد از این آنورسم‌ها، به این نتیجه رسیدند که دیامتر متوسط آنها ۲/۲۵ سانتی‌متر بود و در نیمی از موارد دیامتر کمتر از ۲ سانتی‌متر بود (Ha, ۲۰۰۹). نرخ مرگ‌ومیر ۲۲ درصد مادران احتمالاً ناشی از تشخیص اورژانسی این موارد بود، چرا که تقریباً تمامی موارد در زمان پارگی تشخیص داده شدند. Parrish و همکاران (۲۰۱۵)، آمبولیزاسیون یک آنورسم ۱۳×۹mm را در سه ماهه سوم گزارش کرده‌اند که منجر به آبسه کبدی و سپسیس ۳ هفته بعد شد.

■ هیپرتانسیون پورت و واریس‌های مری

تقریباً نیمی از موارد واریس‌های مری در زنان باردار در اثر سیروز یا انسداد خارج کبدی ورید پورت رخ می‌دهند که سبب پرفشاری خون در سیستم پورت می‌گردد. انسداد خارج کبدی گاه ناشی از ترومبوز ورید پورت است. ترومبوز ورید پورت می‌تواند ناشی از ابتلای مادر به یکی از سندرم‌های ترومبوفیلی باشد (فصل ۵۲). ترومبوز گاه می‌تواند ناشی از کاتتریزاسیون ورید نافی در دوران نوزادی مادر باشد (خصوصاً در زایمان‌های پره‌ترم).

در صورت وجود مقاومت داخل کبدی یا خارج کبدی در مقابل جریان خون، فشار ورید پورت از محدوده طبیعی آن (۵ تا ۱۰ میلی‌متر جیوه) فراتر رفته و گاه ممکن است از ۳۰ میلی‌متر جیوه نیز تجاوز کند. با ایجاد گردش خون جانبی^۳، خون ورید پورت به گردش خون سیستمیک وارد می‌شود. خون سیستم پورت از طریق وریدهای گاستریک، بین دنده‌ای و سایر وریدها به سیستم مری تخلیه می‌گردد؛ وریدهای نامبرده می‌توانند دچار واریس شوند. خونریزی عموماً از واریس‌هایی نشأت می‌گیرد که در مجاورت محل اتصال معده و مری هستند. خونریزی می‌تواند بسیار شدید باشد. در دوران بارداری، یک سوم ثانیمی از زنان مبتلا دچار خونریزی از واریس می‌شوند؛ این عارضه، علت اصلی مرگ‌ومیر مادران به شمار می‌رود (Tan, ۲۰۰۸).

1- Laënnec

2- cryptogenic cirrhosis

3- collateral circulation

تصادفی یا به منظور خودکشی می‌تواند منجر به نکروز سلول‌های کبدی و نارسایی حاد کلیه شود (Bunchorntavakul, ۲۰۱۳). نکروز وسیع کبد باعث ایجاد یک طوفان سایتوکینی^۲ و اختلال عملکرد چند عضوی می‌گردد. علایم اولیه مصرف دوزهای بیش از حد استامینوفن عبارتند از: تهوع، استفراغ، تعریق، کسالت و رنگ‌پریدگی. نارسایی کبد - پس از یک دوره کمون ۲۴ تا ۴۸ ساعته - حادث شده و عموماً ظرف ۵ روز شروع به برطرف شدن می‌کند. در یک مطالعه آینده‌نگر در دانمارک تنها ۳۵ درصد بیماران که به دلیل نارسایی فولمینانت کبد تحت درمان بودند پیش از اینکه در لیست پیوند کبد قرار گیرند به طور خودبه‌خودی بهبود پیدا کردند (Schmidt, ۲۰۰۷).

پادزهر (آنتی‌دوت) استامینوفن، (N-استیل سیستین است که بایستی بی‌درنگ تجویز گردد. گمان می‌رود این دارو از طریق افزایش سطح گلوپتاتین عمل می‌کند؛ گلوپتاتین به متابولیسم متابولیک سمی استامینوفن (N-استیل-پارا-بنزوکینونیمین) کمک می‌نماید. لزوم درمان براساس میزان سطح احتمالی دوزهای هپاتوتوکسیک پلاسما^۳ - به عنوان تابعی از زمان سپری شده از مصرف حاد دارو - صورت می‌گیرد. بسیاری از مراکز کنترل مسمومیت، از نومیوگرافی استفاده می‌کنند که توسط Rumack و Matthew (۱۹۷۵) ارائه شده است. ۴ ساعت پس از مصرف، سطح پلاسمایی سنجیده می‌شود؛ چنانچه سطح پلاسمایی فراتر از $150 \mu\text{g/mL}$ باشد، درمان آغاز می‌گردد (Smilkstein, ۱۹۸۸). در صورتی که تعیین سطح پلاسمایی مقدور نباشد، درمان تجربی (empiric) زمانی آغاز می‌شود که مقدار داروی خورده شده، بیش از $7/5\text{g}$ باشد. ابتدا دوز بارگیری N-استیل سیستین به میزان 140mg/kg به صورت خوراکی تجویز شده و سپس ۱۷ دوز نگهدارنده N-استیل سیستین به میزان 70mg/kg در فواصل ۴ ساعته تجویز می‌گردد (طول کل مدت درمان، ۷۲ ساعت می‌باشد). هر دو رژیم درمانی خوراکی و داخل وریدی (با همان میزان کارایی) اخیراً توسط Hodgman و Garrard (۲۰۱۲) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این دارو در جنین

بیش‌آگهی مادر عمدتاً به خونریزی یا عدم خونریزی از واریس‌ها بستگی دارد. در مواردی که واریس‌ها ناشی از سیروز هستند در مقایسه با واریس‌های بدون سیروز، نرخ مرگ‌ومیر بالاتر است (۱۸ درصد در مقابل ۲ درصد). در زنان مبتلا به واریس نرخ مرگ‌ومیر پری‌ناتال بیشتر است در صورتی که سیروز سبب ایجاد واریس شده باشد بدتر است. میزان بیشتری از مرگ نوزادی، تولد پیش از موعد، کاهش وزن هنگام تولد، پره‌اکلاپسی، و خونریزی بعد از زایمان گزارش شده است (Puljic, ۲۰۱۶).

درمان در زنان باردار و غیرباردار مشابه است. تمام بیماران مبتلا به سیروز از جمله زنان باردار می‌بایست به صورت پیش‌گیرانه جهت تشخیص اتساع واریس‌ها تحت غربالگری با اندوسکوپی قرار گیرند (Bacon, ۲۰۱۵). به منظور کاهش فشار ورید پورت و از این رو کاهش خطر خونریزی، از داروهای بتابلوکر استفاده می‌شود (Bissonnette, ۲۰۱۵؛ Tran, ۲۰۱۶).

در خونریزی حاد، لیگاته کردن نواری با اندوسکوپ بر اسکلوترایی ارجح است، زیرا با خطرات ناشی از تزریق مواد شیمیایی اسکلوترایی همراه نیست (Bissonnette, ۲۰۱۵؛ Tan, ۲۰۰۸). درمان طبی حاد واریس‌های خونریزی دهنده که از طریق اندوسکوپی تأیید شده‌اند، عبارت است از تنگ‌کننده‌های عروقی داخل وریدی اکتروتاید و سوماتوستاتین به همراه باندینگ اندوسکوپی و ازوپرسین اغلب کمتر استفاده می‌شود (Bacon, ۲۰۱۵). چنانچه دستگاه اندوسکوپی در دسترس نباشد، تامپوناد بالونی خونریزی شدید با استفاده از لوله‌های سه مجرای می‌تواند جان فرد را نجات دهد. اقدامات رادیولوژیک مداخله‌ای - مانند TIPSS^۱ - نیز می‌توانند در کنترل خونریزی‌های ناشی از واریس‌های معده که به درمان‌های دیگر پاسخ نمی‌دهند به کار گرفته شوند (Bissonnette, ۲۰۱۵؛ Tan, ۲۰۰۸). در کسانی که دارای سابقه خونریزی از واریس می‌باشند، می‌توان TIPSS را به صورت الکتیو نیز انجام داد.

■ مصرف دوز بیش از حد استامینوفن

استامینوفن شایع‌ترین علت نارسایی حاد کبدی در ایالات متحده است (Lee, ۲۰۱۳). استفاده از استامینوفن در دوران بارداری بسیار شایع‌تر است. مصرف بیش از حد استامینوفن به صورت

1- transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting

2- cytokine storm

3- possible plasma hepatotoxic level

نیز به غلظت‌های درمانی می‌رسد، اما اثرات محافظت کننده آن شناخته نشده‌اند (Wiest, ۲۰۱۴).

پس از هفته ۱۴، سیتوکروم P450 تا حدی در جنین فعال است؛ این فعالیت برای متابولیسم استامینوفن به متابولیت سمی ضروری است. Riggs و همکاران وی (۱۹۸۹) داده‌های مربوط به پیگیری (follow-up) ۶۰ زن باردار مراجعه کننده به "مرکز دارو و مسمومیت Rocky Mountain" را گزارش نمودند. در مواردی که پادزهر (آنتی دوت) بلافاصله پس از مصرف بیش از حد دارو داده شده بود، احتمال بقای مادر و جنین بیشتر بود. حداقل یک جنین ۳۳ هفته، دو روز پس از مصرف دارو، جان خود را به علت آثار مستقیم هیپاتوتوکسیسته از دست داد. Crowell و همکاران (۲۰۰۸) موردی از مصرف دوز بیش از حد استامینوفن را در هفته ۳۲ بارداری گزارش کرده‌اند. این زن، حدود یک ساعت و نیم قبل از رسیدن به بیمارستان، ۹/۷۵ گرم استامینوفن را مصرف کرده بود. این بیمار درمان شده و زنده ماند و یک نوزاد سالم ترم را به دنیا آورد.

■ هیپرپلازی ندولی کانونی

هیپرپلازی ندولی کانونی نوعی ضایعه خوش خیم کبد در نظر گرفته می‌شود که در اکثر موارد با تجمع هیپاتوسیت‌های طبیعی اما نامنظم با حدود مشخص که یک اسکار ستاره‌ای شکل مرکزی را احاطه می‌کنند مشخص می‌شود. این ضایعات را اغلب می‌توان با استفاده از CT اسکن یا MRI از آدنوم‌های کبدی افتراق داد. جراحی ندرتاً لازم است، مگر در موارد نادر درد تسکین نیابنده؛ اغلب زنان در طول بارداری بدون علامت باقی می‌مانند. Rifai و همکاران وی (۲۰۱۳)، ۲۰ مورد را در یک مرکز درمانی در آلمان مورد بررسی قرار دادند. هیچ‌یک از زنان در طول بارداری دچار عارضه نشدند و اندازه تومور قبل، حین و پس از بارداری اختلاف قابل توجهی نداشت. در سه زن رشد ۲۰ درصدی تومور دیده شد، در ۱۰ بیمار اندازه تومور کاهش پیدا کرد و هفت زن باقی‌مانده در طول بارداری تغییری در اندازه تومور نداشتند. Ramirez-Fuentes و همکاران وی (۲۰۱۳) ۴۴ ضایعه را در ۳۰ زن که هرکدام با فاصله ۱۲ ماه حداقل ۲ نوبت تصویربرداری MRI داشتند را مورد بررسی قرار دادند. به گزارش آنها، ۸۰ درصد

ضایعات تغییر اندازه نداشتند و در اکثر موارد باقی‌مانده اندازه کاهش پیدا کرد. آنها به این نتیجه رسیدند که تغییرات اندازه ارتباطی با بارداری، استفاده از داروهای خوراکی ضد بارداری (COC) یا یائسگی ندارد. همان‌طور که در فصل ۲۸ بیان شد، این ضایعه کنتراآندیکاسیون مصرف داروها ضد بارداری حاوی استروژن نیست.

■ آدنوم کبد

این نئوپلاسم خوش خیم خطر قابل توجهی برای خونریزی ناشی از پارگی به خصوص طی بارداری دارد. این بیماری شایع نیست و به احتمال ۵ درصد، تبدیل به بدخیمی می‌شود. همان‌طور که در بالا ذکر شد، آدنوم‌ها را معمولاً می‌توان با استفاده از CT اسکن یا MRI از هیپرپلازی ندولی کانونی افتراق داد. آدنوم‌ها با نسبت ۹ به ۱ زمان را بیشتر گرفتار می‌کند و ارتباط قدرتمندی با استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی ترکیبی دارند. خطر پارگی با افزایش اندازه افزایش می‌یابد و در تومورهای بالای ۵ سانتی‌متر عموماً جراحی توصیه می‌شود (Agrawal, ۲۰۱۵). Tran و همکاران (۲۰۱۶) توصیه می‌کنند که در طول بارداری بررسی سونوگرافیک آدنوم‌های کبدی انجام شود. Cobey و همکاران (۲۰۰۴) در بررسی خود ۲۷ مورد آدنوم را در بارداری یافتند که ۲۳ مورد از آنها در سه ماهه سوم و دوره پس از نفاس آشکار شدند. در مواردی که اندازه تومور کمتر از ۶/۵ سانتی‌متر بود، هیچ موردی از خونریزی گزارش نشد. در بررسی این محققین، ۱۶ زن از ۲۷ زن (۶۰ درصد) مبتلا به آدنوم با پارگی تومور مراجعه کردند که سبب هفت مورد مرگ مادر و ۶ مورد مرگ جنین شد. نکته قابل توجه این است که ۱۳ زن از ۲۷ زن طی ۲ ماه پس از زایمان مراجعه کردند و در نیمی از آنها خونریزی قبل از پارگی رخ داد. ویلسون و همکاران (۲۰۱۱) دو مورد خونریزی آدنوم کبدی را در طول بارداری توصیف کردند. یک مورد از طریق رزکسیون قطعه‌ای به روش لاپاروسکوپی کنترل شده، و دیگری که بعد از بیوپسی کبدی رخ داده بود، نیاز به جراحی باز پیدا کرد. محققان توصیه می‌کنند که در موارد مشکوک به آدنوم کبدی، از انجام بیوپسی در طول بارداری خودداری شود، و بر امکان برداشتن ضایعات مشکل ساز تأکید می‌کنند.

| جدول ۴-۵۵. عوارض بارداری (%) در ۵۵۸ بارداری پس از پیوند کبد | | | | | |
|---|-------|-----------------------------|---------------|----------|-----------|
| مجموعه | تعداد | پسره اگلامپسی / هیپرتانسیون | زایمان سزارین | رد پیوند | تولد زنده |
| Jam (۲۰۰۳) | ۲۹ | ۲-۸ | ۲۵ | ۲۴ | ۱۰۰ |
| Nagy (۲۰۰۳) | ۳۸ | ۲۱ | ۲۶ | ۱۷ | ۶۳ |
| (۲۰۰۶) | ۷۱ | ۱۳-۲۸ | ۲۸ | ۱۷ | ۷۰ |
| Christopher | | | | | |
| Coscia (۲۰۱۰) | ۲۸۱ | ۲۲-۳۳ | ۲۲ | ۶ | ۷۵ |
| (۲۰۱۱) | ۳۹ | ۸-۲۶ | ۷۹ | ۸ | ۱۰۰ |
| Jabry-Zieniewicz | | | | | |
| Blume (۲۰۱۳) | ۶۲ | ۶ | ۳۰ | ۱۳ | ۷۷ |
| عوانگین تخمینی | ۵۴۰ | ۱۶-۲۸ | ۲۸ | ۱۰ | ۷۸ |

■ پیوند کبد

در سال ۲۰۱۳ در ایالات متحده، ۵۹۲۱ عمل پیوند کبد بزرگسالان انجام شد، و ۳۴ درصد بیماران، زن بودند (Kim, ۲۰۱۵b). امروزه بیش از ۶۵۰۰۰ گیرنده پیوند کبد وجود دارند. در مرور متونی، ۴۵۰ بارداری در ۳۰۲۶ زنی که تحت پیوند قرار گرفته بودند گزارش شد (Deshpande, ۲۰۱۲). علی‌رغم شباهت نرخ تولد زنده (۸۰ درصد) و سقط با جمعیت عمومی، خطر پره‌اکلامپسی، زایمان سزارین و تولد پره‌ترم به طور قابل توجهی افزایش پیدا کرد. یک چهارم از بارداری‌ها با هیپرتانسیون، یک سوم با تولد پره‌ترم و ۱۰ درصد نیز با یک یا چند اپیزود از رد پیوند همراه بودند (جدول ۴-۵۵). نکته مهم این‌جاست که ۴ درصد از زنان، ظرف یک سال پس از زایمان جان خود را از دست می‌دهند. این میزان مشابه نرخ مرگ‌ومیر در افراد غیرباردار دریافت‌کننده پیوند کبد است.

غزالی و همکاران (۲۰۱۶) پایگاه داده ملی بیماران بستری را بررسی کرده و ۲/۱ پیوند کبد را در هر ۱۰۰۰۰۰ وضع حمل شناسایی کردند. در بارداری‌های بعد از پیوند کبد، احتمال عوارض جنینی و مادری شامل اختلالات فشارخون، دیابت بارداری، و خونریزی بعد از زایمان به طرز قابل توجهی بیشتر است. میزان تولد پیش از موعد، محدودیت رشد جنین، و ناهنجاری‌های

مادرزادی نیز افزایش یافته بود. Mattila و همکاران (۲۰۱۷) دریافتند که در نیمی از زنان مورد بررسی، عوارض مادری رخ داده بود.

اختلالات کیسه صفرا

■ سنگ کیسه صفرا و کوله‌سیستیت

در ایالات متحده، ۲۰ درصد از زنان بالای ۴۰ سال دارای سنگ‌های صفراوی هستند. اکثر سنگ‌ها حاوی کلسترول هستند؛ گمان می‌رود که ترشح بیش از حد کلسترول به درون صفرا، یکی از فاکتورهای اصلی (ماژور) تشکیل سنگ باشد. هم‌چنین در تمام بیماران مبتلا به سنگ‌های صفراوی خاموش^۱، خطر تجمعی^۲ نیاز به جراحی به علت بروز عوارض و علائم، به شرح ذیل است: ۱۰ درصد پس از ۵ سال، ۱۵ درصد پس از ۱۰ سال، و ۱۸ درصد پس از ۱۵ سال (Greenberger, ۲۰۱۵). به همین خاطر، کوله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک در سنگ‌های بدون علامت لزومی ندارد. در سنگ‌های صفراوی علامت‌دار، برخی رویکردهای غیرجراحی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، از جمله درمان با اسیدهای صفراوی خوراکی (مانند



تصویر ۳-۵۵ این سونوگرافی سنگ‌های صفراوی متعدد هیپراکو را نشان می‌دهد که کیسه صفراوی بدون اکو را پر کرده‌اند.

کردند که نیمی از ۵۳ زن مبتلا به سنگ صفراوی علامتدار، بعد از زایمان تحت کوله سیستکتومی قرار گرفتند. در ۸۰ درصد این زنان، قبل از جراحی، عود علائم رخ داده بود و نیمی از آنها مجدداً بستری شده بودند.

■ درمان طبی در مقابل مداخله جراحی

در دوران بارداری یا دوره نفاس، کوله سیستیت حاد عموماً با سنگ کیسه صفرا یا لجن صفراوی همراه است. در دوران بارداری، درمان کوله سیستیت حاد در ابتدا مشابه زنان غیرباردار است. در گذشته، اکثر پزشکان ترجیح می‌دادند از درمان طب استفاده کنند؛ با این حال، ۲۵ تا ۵۰ درصد از زنان نهایتاً به علت تداوم علائم، به کوله سیستکتومی نیازمند می‌شوند. علاوه بر این، اگر کوله سیستیت در اواخر بارداری عود کند، زایمان پره ترم محتمل‌تر است و کوله سیستکتومی از نظر تکنیکی دشوارتر است. به این دلایل، مداخلات جراحی و اندوسکوپیک به طور روزافزونی به اقدات محافظه‌کارانه ترجیح داده می‌شوند. Othman و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که زنانی که تحت درمان محافظه‌کارانه قرار گرفتند درد بیشتر، مراجعات مکرر بیشتر

لورسودنوکسی کولیک اسید) و لیتوتریپسی خارج پیکری^۱ با امواج شوک. در این رابطه، تجربه‌ای در دوران بارداری وجود ندارد.

کوله سیستیت حاد عموماً زمانی بروز می‌نماید که مجرای سیستیک مسدود گردد. در ۵۰ تا ۸۵ درصد از کوله سیستیت‌های حاد، عفونت‌های باکتریایی نقش دارند. در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به کوله سیستیت حاد، سابقه‌ای از درد قبلی ربع فوقانی راست شکم - به علت کوله لیتیاز - وجود دارد. در کوله سیستیت حاد، درد با بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، تب ملایم و لکوسیتوز خفیف همراه است. همان‌گونه که در تصویر ۳-۵۵ مشاهده می‌کنید، سونوگرافی می‌تواند سنگ‌هایی به قطر ۲ میلی‌متر را نشان دهد؛ میزان نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب به ترتیب برابر است با ۲ و ۴ درصد (Greenberger, ۲۰۱۵). در موارد حاد، درمان طبی شامل مایعات داخل وریدی، داروهای ضد میکروبی، عوامل آنالژژیک و در برخی موارد ساکشن نازوگاستریک پیش از درمان جراحی است. درمان انتخابی در اغلب موارد، کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک است.

■ بیماری‌های کیسه صفرا در دوران بارداری

پس از سه ماهه نخست، حجم کیسه صفرا در حالت ناشتا و نیز حجم باقیمانده کیسه صفرا پس از انقباض کیسه در پاسخ به یک وعده غذایی، دو برابر می‌گردد. تخلیه ناکامل می‌تواند منجر به احتباس کریستال‌های کلسترول شود؛ این امر بیش زمینه تشکیل سنگ‌های صفراوی کلسترولی است. Maringhini و همکاران (۱۹۹۳) نشان دادند که میزان بروز لجن صفراوی (که پیش‌ساز سنگ صفراوی است) و سنگ کیسه صفرا در بارداری به ترتیب ۳۱ و ۲ درصد است. با این حال Ko و همکاران (۲۰۱۴)، میزان بروز ترکیبی را کمتر از ۵ درصد گزارش کردند. سایر محققین، سنگ کیسه صفراوی بدون علامت را در ۲/۵ تا ۱۰ درصد بیش از ۱۵۰۰ زن باردار یا پس از زایمان شناسایی کردند (Maringhini, ۱۹۹۳; Valdiveso, ۱۹۹۳).

اغلب پس از زایمان، لجن از بین می‌رود و گاهی اوقات سنگ‌های صفراوی بازجذب می‌شوند. با این حال، هم‌چنان بستری شدن به دلیل سنگ کیسه صفرا طی یک سال پس از زایمان، نسبتاً شایع است. Jorge و همکاران (۲۰۱۵) گزارش

۱- extracorporeal

یک نفر) انجام گردید. نیمی از زنان مزبور دارای سنگ‌هایی در مجرای صفراوی مشترک بودند؛ در تمام این بیماران (به جز یک نفر) سنگ‌ها با موفقیت خارج شدند. در ۲۲ درصد از بیماران، یک استنت صفراوی تعبیه گردید که پس از زایمان خارج شد. ۱۶ درصد از افراد پس از ERCP دچار پانکراتیت خفیف شدند. پیامدهای بارداری با جمعیت عمومی مامایی تفاوتی نداشتند. در چند سری موارد^۱ گذشته‌نگر کوچک، گزارش شده است که MRCP^۲ به عنوان یک روش کمتر تهاجمی، در بارداری کاربرد دارد. Wu و همکاران (۲۰۱۴) در مورد استفاده از MRCP در طول بارداری (به خصوص در زنان به شدت بیمار) هشدار داده‌اند. همچنین، MRCP به سهولت در دسترس نیست و ممکن است همین موضوع منجر به تأخیر در درمان قطعی شود.

انسداد حاد صفراوی ممکن است منجر به کلاتریت صعودی شود. نزدیک به ۷۰ درصد بیماران مبتلا، ترماد شارکوت (زردی، درد شکمی، و تب) را بروز می‌دهند. تشخیص به کمک سونوگرافی گذاشته می‌شود، و درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و درناژ صفراوی توسط ERCP انجام می‌شود (Greenberger, ۲۰۱۵).

اختلالات پانکراس

■ پانکراتیت

فعال شدن تریپسینوژن پانکراسی و متعاقباً خودهضمی^۳ پانکراس باعث التهاب حاد پانکراس می‌گردد. این التهاب با پروتئولیز و ازهم‌گسیختگی غشاهای سلولی، ادم، خونریزی و نکروز مشخص می‌شود (Fogel, ۲۰۱۴; Conwell, ۲۰۱۵). حدود ۱۰ درصد از بیماران، دچار پانکراتیت نکروزان می‌شوند؛ در این حالت نرخ مرگ‌ومیر به ۱۵ درصد می‌رسد. در صورت وجود عفونت، این میزان افزایش می‌یابد (Cain, ۲۰۱۵).

در بیماران غیرباردار، پانکراتیت حاد تقریباً به یک اندازه با سنگ‌های صفراوی و سوء‌مصرف الکل در ارتباط است. در دوران

به اورژانس، بستری‌های بیشتر و نرخ بالاتری از زایمان سزارین داشتند. Dhupar و همکاران (۲۰۱۲) عوارض بیشتری را چون درمان محافظه‌کارانه بیماری کیسه صفرا در مقایسه با کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی در دوران بارداری گزارش کردند. این عوارض عبارت بودند از بستری‌های متعدد، تغذیه توتال وریدی طولانی و القای برنامه‌ریزی نشده زایمان به دلیل تشدید علائم کیسه صفرا. کوله سیستکتومی در تمام سه ماهه‌ها بدون عارضه انجام شده است. تنها یک بیمار از ۱۹ بیماری که تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی قرار گرفت دچار عارضه شد که نیازمند جراحی بود. Athwal و همکاران (۲۰۱۶) در یک متآنالیز یافتند که کوله سیستکتومی احتمال وضع حمل زودهنگام یا مرگ‌ومیر جنینی و مادری را افزایش نمی‌دهد. روش درمان در بیمارستان پارکلند، رویکرد جراحی تهاجمی‌تر است به خصوص در صورت وجود پانکراتیت صفراوی هم‌زمان (که در ادامه بحث می‌شود). طی دو دهه اخیر، کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی به رویکرد ارجح جراحی تبدیل شده است که در فصل ۴۶ بحث شده است.

■ کلاتریوپانکراتوگرافی اندوسکوپی

رتروگرا

خارج‌سازی سنگ‌های علامت‌دار مجاری صفراوی در دوران بارداری، به نحو قابل توجهی با بهره‌گیری از کلاتریوپانکراتوگرافی اندوسکوپی رتروگرا (ERCP) تسهیل شده است (Fogel, ۲۰۱۴; Menees, ۲۰۰۶). در صورت شک به انسداد مجرای صفراوی مشترک (عموماً به دنبال سنگ)، از ERCP استفاده می‌شود. حدود ۱۰ درصد از افراد مبتلا به سنگ‌های صفراوی علامت‌دار، دارای سنگ‌هایی در مجرای مشترک هستند (Stinton, ۲۰۱۲). در بسیاری از موارد می‌توان روش انجام ERCP را به گونه‌ای تغییر داد که از تماس بیمار با اشعه در جریان فلوروسکوپی اجتناب شود (Sethi, ۲۰۱۵).

اخیراً Tang و همکاران وی (۲۰۰۹) نتایج حاصل از انجام ۶۸ مورد ERCP را در ۶۵ زن باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان پارکلند منتشر نموده‌اند. تمام این افراد (به جز دو نفر) دارای سنگ‌های صفراوی بودند و اسفنکترتومی در تمام آنها (به جز

1- case series

2- MR Cholangiopancreatography

3- autodigestion

جدول ۵-۵۵. مقادیر آزمایشگاهی در ۱۷۳ زن باردار مبتلا به پانکراتیت

| تست | مقدار متوسط | محدوده | طبیعی |
|---------------------------------|-------------|------------|------------|
| آمیلاز سرم (IU/L) | ۱۹۸۰ | ۱۱۱-۸۹۱۷ | ۲۸-۱۰۰ |
| لیپاز سرم (IU/L) | ۳۰۷۶ | ۳۶-۴۱۸۳۴ | ۷-۵۹ |
| بیلی روبین تام (mg/dL) | ۱/۷ | ۰/۱-۸/۷۱ | ۰/۲-۱/۳ |
| آسپاراتات ترانسفراز (U/L) | ۱۱۵ | ۱۱-۱۱۱۳ | ۱۰-۳۵ |
| شمارش لکوسیتی (در هر میکرولیتر) | ۱۰۷۰۰ | ۱۰۰۰-۲۷۲۰۰ | ۳۹۰۰-۱۰۷۰۰ |

تأیید آزمایشگاهی پانکراتیت حاد با مشاهده افزایش سه برابری سطح آمیلاز سرم صورت می‌گیرد. همان‌گونه که در جدول ۵-۵۵ مشاهده می‌کنید، مقدار متوسط سطح آمیلاز در ۱۷۳ زن باردار مبتلا به پانکراتیت حدود ۲۰۰۰ U/L و سطح متوسط لیپاز سرم نزدیک به ۳۰۰۰ U/L بود. نکته مهم این‌جاست که هیچ ارتباطی بین میزان افزایش این آنزیم‌ها و شدت بیماری وجود ندارد. در حقیقت، ظرف ۴۸ تا ۷۲ ساعت سطح لیپاز سرم ممکن است علی‌رغم وجود شواهدی دال بر ادامه پانکراتیت، به سطح نرمال باز گردد. سطح لیپاز سرم نیز افزایش یافته و تا مادامی که پانکراتیت ادامه داشته باشد، بالا می‌ماند. لکوسیتوز عموماً وجود داشته و ۲۵ درصد از بیماران نیز دچار هیپوکلسمی می‌گردند. افزایش سطح بیلی روبین و AST (آسپاراتات آمینوترانسفراز) معمولاً نشان‌دهنده وجود سنگ‌های صفراوی است.

برخی فاکتورهای پیش‌آگهی را می‌توان جهت پیش‌بینی شدت بیماری به کار گرفت اما همه این فاکتورها در بارداری مفید نیستند. به عنوان مثال دو مورد از پنج معیار رانسون که هنگام بستری مشخص می‌شوند خاص بیماران غیر باردار هستند. به صورت مشابهی، بعضی معیارهای سیستم رتبه‌دهی Apache II

بارداری، تقریباً همیشه کوله‌لیتiaz، عامل زمینه‌ساز پانکراتیت حاد می‌باشد. سایر علل زمینه‌ساز عبارتند از: هیپرلیپیدمی (عموماً هیپرتری‌گلیسریدمی)؛ هیپرپاراتیروئیدی؛ ناهنجاری‌های مادرزادی مجاری صفراوی؛ و به ندرت پانکراتیت اتوایمیون (Cain, ۲۰۱۵؛ Ducarme, ۲۰۱۴). پانکراتیت غیر صفراوی گه‌گاه به دنبال اعمال جراحی بروز نموده و یا با تروما، مصرف داروها و برخی عفونت‌های ویروسی همراه است. برخی اختلالات متابولیک (نظیر کبد چرب حاملگی و هیپرتری‌گلیسریدمی خانوادگی) نیز زمینه را برای ابتلا به پانکراتیت مستعد می‌کنند (Nelson, ۲۰۱۳). پانکراتیت حاد و مزمن با جهش‌های بسیاری در ژن CFTR^۱ در ارتباط است (Chang, ۲۰۱۵).

میزان بروز پانکراتیت در جمعیت‌های مختلف، متفاوت است. در بیمارستان پارکلند - که اغلب بیماران آن را آمریکایی‌های مکزیکی تبار تشکیل می‌دهند - نرخ بروز پانکراتیت حاد در دوران حاملگی، تقریباً ۱ مورد به ازای هر ۳۳۰۰ بارداری می‌باشد (Ramin, ۱۹۹۵). در بیمارستان Brigham & Women's - که بیماران آن از نوع نژادی بیشتری برخوردارند - Hernandez و همکاران وی (۲۰۰۷) نرخ بروز پانکراتیت حاد را ۱ مورد به ازای هر ۴۴۵۰ بارداری گزارش نمودند. در یک مطالعه مروری چند مرکزی که در سه ایالات Midwestern انجام شد، نرخ بروز پانکراتیت حاد ۱ مورد به ازای ۳۴۵۰ بارداری بود (Eddy, ۲۰۰۸). برعکس، طبق اطلاعات مدرک تولد کالیفرنیا، بروز پانکراتیت در حدود یک مورد در هر ۶۰۰۰ بارداری گزارش شد (Hacker, ۲۰۱۵).

تشخیص

پانکراتیت حاد با علائم زیر مشخص می‌گردد: درد خفیف تا ناتوان کننده اپی‌گاستر، تهوع و استفراغ و اتساع شکم. بیماران عموماً دچار دیسترس هستند؛ نشانه‌های پانکراتیت حاد عبارتند از: تب خفیف، تاکی‌کاردی، هیپوتانسیون و تندرنس شکم. حدود ۱۰ درصد از بیماران، دچار سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) می‌گردند؛ این حالت می‌تواند به فعال شدن سلول‌های اندوتلیال و متعاقباً سندرم دیسترس تنفسی حاد منجر شود (فصل ۴۷).

زودهنگام و مرگومیر جنینی افزایش یافته بود (Hacker, ۲۰۱۵). همچنین، احتمال پره‌اکلاپسی چهار برابر افزایش داشت.

■ پیوند پانکراس

Mastrobattista (۲۰۰۸) نتایج حاصل شده از دفتر ملی ثبت موارد پیوند در دوران حاملگی^۱ را منتشر نمودند. پیامدهای ۴۴ مورد حاملگی در ۷۳ زن، پس از پیوند کلیه-پانکراس، دلگرم کننده بوده‌اند و زایمان طبیعی انجام شده بوده است. با آن که نرخ بروز هیپرتانسیون، پره‌اکلامپسی، زایمان پره‌ترم و محدودیت رشد جنین در این افراد بالا بود، اما تنها یک مورد مرگ پری‌ناتال گزارش گردید. ۴ ایزود رد پیوند نیز در دوران بارداری روی داده بودند و زایمان طبیعی انجام شده بوده است. که با موفقیت درمان شده بودند. پس از پانکراتکتومی می‌توان جهت پیشگیری از دیابت، از خودپیوندی^۱ جزایر پانکراس استفاده نمود؛ حداقل سه مورد بارداری موفق در کسانی که تحت این عمل قرار گرفته‌اند، گزارش شده است (Jung, ۲۰۰۷).

منابع

- Abu-Hayeh S, Ovadia C, Lieu T, et al: Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 63:1287, 2016
- Aggarwal S, Agarwal S, Arnason T, et al: Management of hepatocellular adenoma: recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13:1221, 2015
- Aitoldi J, Berghella V: Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 61(10):666, 2006
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Upper gastrointestinal tract, biliary, and pancreatic disorders. *Clinical Updates in Women's Health Care*, Vol. XI, No. 4, 2012, Reaffirmed 2015

هیپرات فزیولوژیک بارداری را در نظر نمی‌گیرند. برعکس، طبقه‌بندی Atlanta، درجه نارسایی عضو را به عنوان یک معیار شدت در نظر می‌گیرد و ممکن است در بارداری کاربردی تر باشد (Banks, ۲۰۱۳; Cain, ۲۰۱۵).

درمان

درمان طبی در زنان باردار و غیرباردار یکسان بوده و شامل موارد ذیل می‌باشد: آنالژژیک‌ها، هیدراتاسیون داخل وریدی و تلاش برای کاستن از ترشحات پانکراس از طریق قطع دریافت مواد غذایی از راه دهان. به جز درمان حمایتی، هیچ الگوی درمانی خاصی، پیامدهای بیماری را بهبود نمی‌بخشد. Ramin و همکاران وی (۱۹۹۵) با بررسی ۴۳ زن باردار مبتلا به پانکراتیت حاد دریافتند که تمام آنها به درمان محافظه‌کارانه پاسخ داده بودند؛ مدت زمان بستری این افراد در بیمارستان به‌طور متوسط ۸/۵ روز بود. در موارد خفیف تا متوسط بیماری، ساکشن نازوگاستریک پیامدهای بیماری را بهبود نمی‌بخشد، اما شروع تغذیه روده‌ای به محض بهبود درد مفید بوده و باعث رفع ایلئوس می‌گردد. در زنانی که به فرم شدیدتر پانکراتیت مبتلا هستند و دوره بیماری طول کشیده‌ای دارند، تغذیه کامل روده‌ای با استفاده از لوله نازوژوژنوال بر تغذیه وریدی ارجحیت دارد (Cain, ۲۰۱۵; Conwell, ۲۰۱۵). در صورت سوار شدن عفونت‌های باکتریایی بر روی پانکراتیت نکروزان، تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها اندیکاسیون دارد. در صورت وجود سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک، استفاده از ERCP اندیکاسیون دارد (Fogel, ۲۰۱۴; Tang, ۲۰۱۰). بعد از فروکش کردن التهاب، بایستی کوله سیستکتومی را در نظر داشت، چرا که زنان دچار پانکراتیت صفراوی با احتمال بیشتری دچار پانکراتیت مکرر می‌شوند (Cain, ۲۰۱۵).

به نظر می‌رسد که پیامدهای بارداری با شدت پانکراتیت حاد در ارتباط هستند. Eddy و همکاران وی (۲۰۰۸)، نرخ زایمان پره‌ترم را ۳۰ درصد گزارش کردند (۱۱ درصد از بیماران، پیش از هفته ۳۵ زایمان نمودند). تنها دو مورد مرگ ناشی از پانکراتیت گزارش گردید. از ۷۳ زن مورد بررسی، تقریباً یک سوم دچار عود پانکراتیت در طول بارداری شدند. در مطالعه کالیفرنیا در میان ۳۴۲ بارداری که با پانکراتیت عارضه‌دار شدند، میزان وضع‌حمل^۲

فصل ۵۶

اختلالات هماتولوژیک

ارثی، ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک، و بدخیمی‌هایی نظیر لوسمی و لنفوم. علت بروز برخی اختلالات در دوران بارداری، نیازهای ناشی از حاملگی است؛ آنمی مگالوبلاستیک و آنمی فقر آهن، نمونه‌هایی از این اختلالات هستند. گاه بارداری می‌تواند موجب آشکار شدن اختلالات هماتولوژیک زمینه‌ای گردد. در نهایت هر بیماری هماتولوژیکی ممکن است برای اولین بار در بارداری بروز پیدا کند. بارداری تغییرات فیزیولوژیکی را بوجود می‌آورد که اغلب موجب بروز اشتباه در تشخیص و ارزیابی درمانی اختلالات هماتولوژیک می‌گردند. برخی از این تغییرات، در فصل ۴ به تفصیل مورد بحث قرار گرفته‌اند.

آنمی فقر آهن

آنمی مگالوبلاستیک

آنمی همولیتیک

آنمی آپلاستیک و هیپوپلاستیک

پلی‌سیتمی‌ها

هموگلوبینوپاتی‌ها

سندرم‌های تالاسمی

اختلالات پلاکتی

اختلالات انعقادی ارثی

بیماری فون‌ویلبراند

آنمی‌ها

■ تعریف و بروز

غلظت نرمال بسیاری از عناصر سلولی در دوران بارداری، در بخش ضمیمه فهرست شده است. CDC (۱۹۹۸) در زنانی که مکمل آهن دریافت می‌کنند، آنمی را براساس صدک ۵ تعریف می‌کند؛ به این ترتیب آنمی در سه ماهه‌های اول و سوم، به معنای هموگلوبین زیر 11 g/dL و در سه ماهه دوم به معنای هموگلوبین زیر 10.5 g/dL است (تصویر ۱-۵۶). افت خفیف سطح هموگلوبین در دوران بارداری ناشی از آن است که افزایش حجم پلاسما نسبتاً بیشتر از افزایش حجم گلبول‌های قرمز است. عدم تناسب بین میزان افزایش حجم پلاسما و حجم گلبول‌های

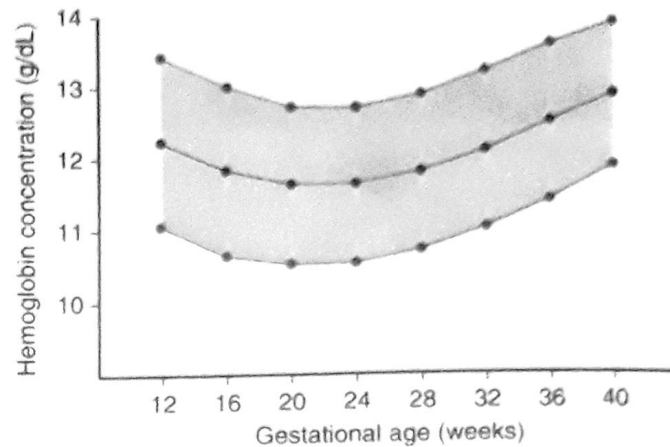
در ماه‌های پایانی بارداری، افزایش خفیفی در میزان هموگلوبین و گلبول‌های قرمز و همچنین افزایش خفیفی در تعداد گلبول‌های سفید رخ می‌دهد، که در روزهای اول دوره نفاس، به طور قابل توجهی شدت می‌یابد.

J. Whitridge Williams (1903)

در واقع در ویرایش اول ویلیامز ۱۹۰۳ راجع به کم‌خونی‌های شایع بارداری مطلب خاصی گفته نشده است. تنها در دو پاراگراف به آنمی کشنده^۱ پرداخته شده است و ذکر کرده که گاهی در بارداری مشاهده می‌شود. امروزه، زنان باردار، مستعد ابتلا به اختلالات هماتولوژیکی هستند که ممکن است هر زنی را در سنین باروری مبتلا سازند. این اختلالات عبارتند از: آنمی‌های

1- pernicious

| جدول ۱-۵۶. علل آنمی در دوران بارداری |
|--------------------------------------|
| اکتسابی |
| آنمی فقر آهن |
| آنمی ناشی از خونریزی حاد |
| آنمی ناشی از التهاب یا بدخیمی |
| آنمی مگالوبلاستیک |
| آنمی همولیتیک اکتسابی |
| آنمی آپلاستیک یا هیپوپلاستیک |
| ارثی |
| تالاسمی‌ها |
| هموگلوبینوپاتی‌های سلول داسی |
| سایر هموگلوبینوپاتی‌ها |
| آنمی‌های همولیتیک ارثی |



تصویر ۱-۵۶ غلظت متوسط هموگلوبین (خط تیره) و صدک‌های ۵ و ۹۵ غلظت هموگلوبین (خطوط آبی) در زنان باردار سالمی که مکمل آهن دریافت می‌کنند.

خونی موجب پیامدهای نامطلوب متعددی در بارداری مانند تولد پیش از موعد می‌شود (Kidanto؛ ۲۰۰۹؛ Kumar؛ ۲۰۱۳؛ Rukuni؛ ۲۰۱۶). گزارش شده است که کودکان زنان دچار کم خونی فقر آهن که مکمل آهن دریافت نکنند، امتیازهای رشد ذهنی کمتری را کسب می‌کنند (Drassinower؛ ۲۰۱۶؛ Tran؛ ۲۰۱۴).

یک یافته ظاهراً متناقض آن است که زنان باردار سالمی که غلظت هموگلوبین آنها بالاتر است نیز در معرض خطر افزایش پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال هستند (Murphy؛ ۱۹۸۶؛ Von Tempelhoff؛ ۲۰۰۸). این مسأله ممکن است ناشی از افزایش کمتر از حد متوسط حجم پلاسما در دوران بارداری و همزمان، افزایش طبیعی حجم گلبول‌های قرمز باشد. Scanlon و همکاران وی (۲۰۰۰) ارتباط بین سطح هموگلوبین مادر و خطر بروز زایمان پره‌ترم و محدودیت رشد نوزاد را در ۱۷۳۰۳۱ حاملگی مورد بررسی قرار دادند. خطر محدودیت رشد جنین در زنانی که غلظت هموگلوبین آنها در هفته‌های ۱۲ یا ۱۸ بارداری، سه انحراف معیار (SD) بالاتر از سطح متوسط بود، ۱/۳ تا ۱/۸ برابر زنان نرمال بود. وزن جفت با غلظت هموگلوبین مادری همبستگی منفی دارد (Larsen؛ ۲۰۱۶). این یافته‌ها سبب

قرمز، در سه ماهه دوم به اوج خود می‌رسد. در اواخر بارداری، افزایش حجم پلاسما اساساً متوقف می‌شود، اما حجم هموگلوبین همچنان افزایش می‌یابد.

علل شایع‌ترین کم خونی‌ها در دوران بارداری در جدول ۱-۵۶ فهرست شده است. علل آنمی در بارداری و شیوع آنها به عوامل متعددی نظیر جغرافیا، قومیت، وضعیت تغذیه‌ای، وضعیت آهن بیمار و دریافت پره‌ناتال مکمل آهن بستگی دارد. (ACOG؛ ۲۰۱۷a). در ایالات متحده، شیوع کم خونی در بارداری ۳ تا ۳۸ درصد گزارش شده است (مرکز کنترل و پیش‌گیری بیماری‌ها، ۱۹۸۹). در آمریکای لاتین و کارائیب، شیوع کم خونی از ۵ تا ۴۵ درصد در میان زنان سنین باروری متغیر است (Mujica-Coopman؛ ۲۰۱۵). این میزان در اسرائیل، چین، هند، آسیای جنوبی، و آفریقا نیز بالاست (Azulay؛ ۲۰۱۵؛ Kumar؛ ۲۰۱۳؛ Stevens؛ ۲۰۱۳). تمایلات جهانی آستانه کم خونی و غلظت هموگلوبین در زنان باردار و غیر باردار در تصویر ۲-۵۶ نمایش داده شده است.

■ اثرات آنمی بر روی پیامد بارداری

اکثر مطالعاتی که پیرامون اثرات آنمی بر روی بارداری صورت گرفته‌اند، جمعیت‌های بزرگی را تحت بررسی قرار داده‌اند. کم

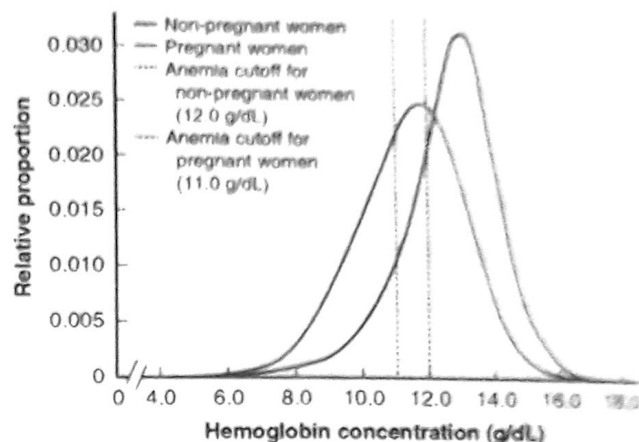
هموگلوبین نشان می‌دهد. در سه ماهه سوم، لازم است به منظور افزایش سطح هموگلوبین مادر و نیز تأمین آهن مورد نیاز جنین، میزان آهن دریافتی افزایش یابد. از آنجایی که مقدار آهن منتقل شده به جنین، در مادران طبیعی و مادران مبتلا به فقر آهن مشابه است، نوزادان مادران مبتلا به آنمی شدید دچار آنمی فقر آهن نخواهند شد. ذخایر آهن نوزاد به وضعیت آهن مادر و نیز زمان کلامپ کردن بندناف بستگی دارد.

تشخیص

در زنان باردار، شواهد مورفولوژیک کلاسیک آنمی فقر آهن (میکروسیتوز و هیپوکرومی اریتروسیت‌ها)، به اندازه زنان غیرباردار برجسته نیست (تصویر ۳-۵۶). در دوران بارداری، آنمی متوسط ناشی از فقر آهن عموماً با تغییرات مورفولوژیک واضحی در اریتروسیت‌ها همراه نیست. سطح فریتین سرم پایین‌تر از حد طبیعی می‌باشد. و سطوح هپسیدین (تنظیم‌کننده اصلی دسترسی به آهن) در بارداری به صورت طبیعی کاهش می‌یابد. در کمبود آهن، سطوح هپسیدین از سطوح سرمی فریتین تبعیت می‌کند (Camaschella, ۲۰۱۵; Koenig, ۲۰۱۴).

ارزیابی اولیه زنان باردار مبتلا به آنمی متوسط باید شامل موارد زیر باشد: اندازه‌گیری هموگلوبین هماتوکریت، و شاخص‌های مربوط به گلبول‌های قرمز؛ بررسی دقیق اسمیر خون محیطی؛ ارزیابی از نظر آنمی سلول‌های داسی شکل (در مواردی که زن از نژاد آفریقایی است)؛ و سنجش آهن و/یا فریتین سرم یا هر دو. سطح مورد انتظار در دوران حاملگی، در قسمت ضمیمه آورده شده‌اند. سطح فریتین سرم عموماً در دوران بارداری افت می‌کند و سطح زیر ۱۰ تا ۱۵ mg/L مؤید آنمی فقر آهن است.

زمانی که زنان باردار مبتلا به آنمی فقر آهن متوسط تحت درمان کافی با آهن مکمل قرار می‌گیرند، پاسخ هماتولوژیک براساس افزایش شمارش رتیکولوسیتی ارزیابی می‌شود. به علت افزایش روزافزون حجم خون در دوران بارداری، سرعت افزایش غلظت هموگلوبین یا هماتوکریت در زنان باردار اغلب آهسته‌تر از زنان غیرباردار است.



تصویر ۲-۵۶ نمایانگر جهانی در زمینه غلظت هموگلوبین در زنان باردار و غیر باردار. و نمایانگر ملی در زمینه غلظت هموگلوبین و شیوع کم‌خونی‌ها به صورت کلی و شیوع کم‌خونی‌های شدید در کودکان، و زنان باردار و غیر باردار بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۱: بررسی سیستماتیک اطلاعات مابانگر جمعیت.

شده‌اند برخی به این نتیجه‌گیری غیرمنطقی برسند که با قطع مکمل آهن و در نتیجه ایجاد آنمی فقر آهن می‌توان پیامدهای بارداری را بهبود بخشید (Ziaei, ۲۰۰۷).

■ آنمی فقر آهن

شایع‌ترین علل آنمی در دوران بارداری و دوران نفاس عبارتند از فقر آهن و خونریزی حاد. در مطالعه‌ای که بر روی بیش از ۱۳۰۰ زن انجام شد، ۲۱ درصد در سه ماهه سوم آنمی داشتند که ۱۶ درصد ناشی از آنمی فقر آهن بود (Vandevijvere, ۲۰۱۳). در بارداری‌های تک‌قلو، میزان نیاز مادر به آهن، به‌طور متوسط حدود ۱۰۰۰ mg است. نیازهای بارداری چند قلویی به طرز قابل توجهی بالاتر است (Ru, ۲۰۱۶). مقدار آهن مورد نیاز (۱۰۰۰ mg) به نحو قابل توجهی بیشتر از ذخایر آهن اکثر زنان می‌باشد؛ این مسأله می‌تواند در صورت عدم تجویز آهن مکمل، باعث آنمی فقر آهن شود.

کمبود آهن اغلب خود را به صورت افت قابل توجه

تزریقی تفاوتی نیست (Breyman, ۲۰۱۷; Daru, ۲۰۱۶).

■ آنمی ناشی از خونریزی حاد

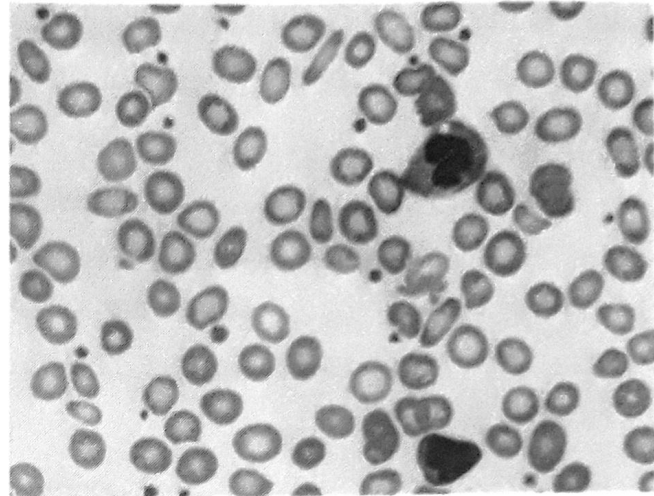
در اوایل بارداری، آنمی ناشی از خونریزی، در موارد ذیل شایع است: سقط، بارداری نابه‌جا و مول هیداتیدفرم. در دوران پست پارتوم (پس از زایمان)، آنمی ناشی از خونریزی‌های زایمانی بسیار شایع است. خونریزی شدید نیازمند درمان فوری می‌باشد (فصل ۴۱). در آن دسته از زنان مبتلا به آنمی متوسط که از لحاظ همودینامیک پایدارند، (و بنا به تعریف زنانی هستند که هموگلوبین آنها حدود Vg/dL است)، می‌توانند بدون آن که دچار علائم نامطلوب شوند راه بروند و همچنین دچار سپیس نیستند، ترانسفوزیون خون اندیکاسیون ندارد؛ در عوض این افراد بایستی حداقل سه ماه تحت درمان با آهن قرار گیرند (Krafft, ۲۰۰۵).

■ آنمی ناشی از بیماری‌های مزمن

از دیرباز، ضعف، کاهش وزن و رنگ‌پریدگی از خصوصیات بیماری‌های مزمن به شمار می‌رفته‌اند. طیف وسیعی از اختلالات (همچون نارسایی مزمن کلیه، سرطان و شیمی‌درمانی، عفونت با HIV و التهاب مزمن) می‌توانند موجب بروز آنمی‌های متوسط و گاه شدید شوند. در این حالت اریتروسیت‌ها معمولاً اندکی هیپوکروم و میکروسیتیک هستند این آنمی، دومین فرم شایع آنمی در کل دنیا است (Weiss, ۲۰۰۵).

زنان مبتلا به اختلالات مزمن ممکن است برای اولین بار طی بارداری دچار آنمی شوند. در افرادی که از قبل آنمی دارند به دلیل اینکه حجم پلاسما به طور نامتناسبی نسبت به افزایش توده گلبول‌های قرمز افزایش می‌یابد، ممکن است آنمی تشدید شود. علل آن عبارتند از نارسایی مزمن کلیه، بیماری التهابی روده و اختلالات بافت همبند. سایر علل عبارتند از عفونت‌های گرانولوماتوز، نئوپلاسم‌های بدخیم، آرتریت روماتوئید و اختلالات چرکی مزمن.

از میان اختلالات فوق، نارسایی مزمن کلیه شایع‌ترین اختلالات است که در طول بارداری به عنوان علت آنمی با آن



تصویر ۳-۵۶ اسمیر خون محیطی یک زن مبتلا به کم‌خونی فقر آهن که شامل تعداد زیادی سلول قرمز هیپوکروم و میکروسیتیک پراکنده به همراه نمای خاص رنگ پریدگی مرکزی است. این نما نشان دهنده آنیزوپوکیلوسیتوز^۱ متوسط می‌باشد که به معنی وجود اندازه‌ها و شکل‌های متنوع است. گاهی الیتوسیت‌ها دیده می‌شوند که ممکن است به اشکال بیضی یا مدادی باشند.

درمان

مصرف روزانه مکمل خوراکی به صوت ۳۰ تا ۶۰ میلی‌گرم آهن المنتال و ۴۰۰ میکروگرم اسیدفولیک در دوران بارداری توصیه می‌شود (سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۱۲). محققان در یک مرور Cochrane گزارش کردند که مصرف مکمل خوراکی آهن به صورت متناوب نیز ممکن است مناسب باشد (Pena-Rosas, ۲۰۱۵). اصلاح آنمی و احیای ذخایر آهن را می‌توان با استفاده از ترکیبات ساده آهن (سولفات فروس، فومارات یا گلوکونات) انجام داد؛ این ترکیبات، روزانه حدود ۲۰۰mg آهن المنتال^۲ را در اختیار فرد قرار می‌دهند. در مواردی که فرد نتواند یا نخواهد که از ترکیبات خوراکی آهن استفاده نماید، از درمان تزریقی استفاده می‌شود. سوکروزفروس بی‌خطرتر از آهن-دکستران است؛ هر دوی این داروها به صورت داخل وریدی تجویز می‌شوند (ACOG, ۲۰۱۷a; Camaschella, ۲۰۱۵; Shi, ۲۰۱۵). از لحاظ میزان افزایش سطح هموگلوبین، بین درمان‌های خوراکی و

(Hesdorffer, ۲۰۱۵).

زنان غیرباردار روزانه به ۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم اسید فولیک نیاز دارند. در دوران حاملگی، این نیاز افزایش می‌یابد. توصیه می‌شود زنان باردار روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک دریافت کنند. نخستین یافته بیوشیمیایی کمبود اسید فولیک، کاهش غلظت اسید فولیک پلاسما می‌باشد (به بخش ضمیمه مراجعه کنید). تغییرات مورفولوژیک زودرس معمولاً شامل تولید نوتروفیل‌های هیپرسگمانته و اریتروسیت‌های ماکروسیتیک می‌باشد. در صورت وجود فقر آهن قبلی، اریتروسیت‌های ماکروسیتیک را نمی‌توان با اندازه‌گیری MCV^۲ شناسایی نمود. با این حال، با بررسی دقیق اسمیر خون محیطی می‌توان تعدادی ماکروسیت را مشاهده کرد. با تشدید آنمی، اریتروسیت‌های هسته‌دار در خون محیطی پدیدار شده و بررسی مغز استخوان نشانگر اریتروپوئز مگالوبلاستیک خواهد بود. ممکن است آنمی شدید شود و ترومبوسیتوپنی، لکوپنی یا هر دو ایجاد شوند. جنین و جفت، فولات را به قدر کافی از گردش خون مادر دریافت می‌کنند و از این رو علی‌رغم ابتلای مادر به آنمی شدید، جنین آنمیک نخواهد شد.

درمان آنمی مگالوبلاستیک ناشی از بارداری باید شامل تجویز اسید فولیک، آهن و یک رژیم غذایی سرشار از مواد مغذی باشد. ۴ تا ۷ روز پس از آغاز درمان، شمارش رتیکولوسیتی افزایش یافته و ترومبوسیتوپنی و لکوپنی اصلاح می‌گردد.

وجود مقادیر کافی اسید فولیک در رژیم غذایی از آنمی مگالوبلاستیک پیشگیری می‌کند. توجه زیادی به نقش کمبود اسید فولیک در بروز نقائص لوله عصبی معطوف شده است (فصل ۱۳). از اوایل دهه ۱۹۹۰، متخصصان تغذیه و نیز کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶a) توصیه کرده‌اند تمام زنانی که در سنین باروری به سر می‌برند روزانه حداقل ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک دریافت نمایند. این میزان در موارد ذیل افزایش می‌یابد: بارداری‌های چندقلو، آنمی همولیتیک، بیماری کرون، الکلیسم و اختلالات التهابی پوست. در زنانی که سابقه فامیلی بیماری مادرزادی قلب دارند نیز ممکن است تجویز

برخورد کرده‌ایم. برخی از موارد همراه با کمبود اریتروپوئتین هستند. همان‌طور که در فصل ۵۳ بحث شد، در زنان مبتلا به نارسایی خفیف مزمن کلیه، شدت افزایش حجم گلبول‌های قرمز با شدت اختلال کلیوی نسبت عکس دارد. در عین حال، افزایش حجم خون معمولاً طبیعی است و بنابراین آنمی تشدید می‌شود (Cunningham, ۱۹۹۰).

بایستی از کفایت ذخایر آهن اطمینان حاصل نمود. استفاده از اریتروپوئین نو ترکیب در درمان آنمی مزمن با موفقیت توأم بوده است (Weiss, ۲۰۰۵). در زنان باردار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، استفاده از اریتروپوئین نو ترکیب زمانی مد نظر قرار می‌گیرد که هماتوکریت به حدود ۲۰ درصد برسد (Cyganek, ۲۰۱۱؛ Ramin, ۲۰۰۶). یکی از عوارض خطرناک اریتروپوئین، هیپرتانسیون است؛ این عارضه در زنان مبتلا به بیماری‌های کلیوی شایع است. آپلازی سلول قرمز و آنتی‌بادی‌های ضد اریتروپوئین نیز گزارش شده‌اند (Casdevall, ۲۰۰۲؛ McCoy, ۲۰۰۸).

■ آنمی مگالوبلاستیک

این آنمی‌ها که با ناهنجاری‌های خون و مغز استخوان مشخص می‌گردند، ناشی از سنتز غیرطبیعی DNA می‌باشند. این اختلال منجر به ایجاد سلول‌های بزرگ با توقف بلوغ هسته‌ای می‌شود، در حالی که سیتوپلاسم طبیعی‌تر تکامل می‌یابد. شیوع آنمی مگالوبلاستیک در نقاط مختلف جهان به نحو قابل توجهی متفاوت است؛ این اختلال در ایالات متحده نادر است.

کمبود اسید فولیک

در ایالات متحده، بروز آنمی مگالوبلاستیک در دوران بارداری تقریباً همیشه ناشی از کمبود اسید فولیک است. در گذشته این اختلال را آنمی کشنده حاملگی^۱ می‌خواندند. این اختلال در زنانی مشاهده می‌شود که از سبزیجات تازه یا برگ سبز، سبزی خوردن یا پروتئین‌های حیوانی استفاده نمی‌کنند. با تشدید کمبود اسید فولیک و آنمی، بی‌اشتهایی فرد اغلب تشدید می‌شود؛ این مسأله به کمبود غذایی دامن می‌زند. مصرف داروها یا نوشیدن بیش از حد الکل باعث کمبود فولات شده یا آن را تشدید می‌کند

1- pernicious anemia of pregnancy

2- mean corpuscular volume

همولیز اتوایمیون

علت تولید آنتی‌بادی‌های نابه‌جا در این اختلال ناشایع مشخص نیست. اغلب هر دو قسمت آنتی‌گلوبولین (کومبس) مستقیم و غیرمستقیم مثبت هستند. این آنتی‌ها ممکن است ناشی از تولید اتوآنتی‌بادی‌های گرم (۸۰ تا ۹۰ درصد موارد)، آنتی‌بادی‌های سرد یا ترکیبی از این دو باشند. این سندرم‌ها براساس وجود بیماری‌های زمینه‌ای یا سایر فاکتورها به انواع اولیه (ایدیوپاتیک) و ثانویه نیز تقسیم می‌شوند. در موارد ثانویه ممکن است اختلالاتی همچون لنفوم، لوسمی، بیماری‌های بافت همبند، عفونت و بیماری‌های التهابی مزمن تولید آنتی‌بادی‌های ناشی از دارو وجود داشته باشد (Provan, ۲۰۰۰). بیماری آگلوتینین سرد ممکن است ناشی از علل عفونی (نظیر عفونت با مایکوپلازما پنومونیه یا منونوکلئوز ناشی از ویروس اپشتین-بار باشد (Dhingra, ۲۰۰۷). آنتی‌بادی‌های ایجاد کننده همولیز و تست آنتی‌گلوبولین مثبت ممکن است از جنس IgM یا IgG باشند. در اسمیر خون محیطی اسفروسیتوز و رتیکولوسیتوز مشاهده می‌شود. هنگامی که ترومبوسیتوپنی هم‌زمان وجود دارد، به آن سندرم Evans اطلاق می‌شود (Wright, ۲۰۱۳).

در بارداری ممکن است سرعت همولیز به طرز قابل توجهی افزایش یابد. درمان خط اول، ریتوکسیماب به همراه پرونیزولون است (Luzzatto, ۲۰۱۵). ترومبوسیتوپنی هم‌زمان نیز معمولاً با این درمان اصلاح می‌شود. حضور آنتی‌بادی‌های ضد اریتروسیته در گردش خون، ترانسفوزیون گلبول‌های قرمز را با مشکل مواجه می‌سازد. با گرم کردن سلول‌های فرد دهنده (donor) تا نزدیک دمای بدن می‌توان تخریب این سلول‌ها توسط آگلوتینین‌های سرد را کاهش داد.

همولیز ناشی از دارو

این اختلال را بایستی از سایر اشکال آنتی همولیتیک اتوایمیون افتراق داد. همولیز اغلب خفیف بوده و با قطع مصرف دارو برطرف می‌شود. با اجتناب از مصرف دارو می‌توان از این اختلال پیشگیری نمود. مکانیسم ایجاد همولیز عموماً وارد شدن آسیب ایمنولوژیک به گلبول‌های قرمز با واسطه دارو می‌باشد. دارو

دوزهای بالاتر مؤثر باشد (Huhta, ۲۰۱۵). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد اگر زنانی که سابقه تولد نوزاد مبتلا به نقائص لوله عصبی دارند، پیش و در طول بارداری روزانه ۴ میلی‌گرم اسید فولیک دریافت کنند، خطر عود این نقائص کاهش خواهد یافت.

کمبود ویتامین B₁₂

در دوران بارداری، سطح ویتامین B₁₂ به دنبال کاهش سطح پروتئین‌های متصل شونده به آن (ترانس کوبالامین) کاهش می‌یابد. بروز آنتی‌مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ (سیانوکوبالامین) در دوران بارداری بی‌نهایت نادر است. در آنتی کشنده آدیسونی^۱، فقدان فاکتور داخلی منجر به اختلال در جذب ویتامین B₁₂ می‌گردد. این اختلال نوعی بیماری اتوایمیون است که به ندرت زنان را در سنین باروری گرفتار می‌کند؛ شروع این بیماری اغلب پس از ۴۰ سالگی می‌باشد (Stabler, ۲۰۱۳). براساس تجربیات محدود ما، کمبود ویتامین B₁₂ در زنان باردار عمدتاً ناشی از رزکسیون کامل یا نسبی معده می‌باشد. زنانی که تحت گاسترکتومی کامل قرار می‌گیرند ماهانه بایستی ۱۰۰۰ µg ویتامین B₁₂ داخل عضلانی دریافت کنند. در گاسترکتومی‌های نسبی، نیازی به این درمان نیست، اما در دوران بارداری باید سطح ویتامین B₁₂ اندازه‌گیری شود (به بخش ضمیمه مراجعه کنید). سایر علل عبارتند از: بیماری کرون، رزکسیون ایلئوم و رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده کوچک (Hesdorffer, ۲۰۱۵؛ Stabler, ۲۰۱۳).

■ آنتی همولیتیک

اختلالات متعددی وجود دارند که در آنها افزایش تخریب اریتروسیت‌ها در اثر اختلال مادرزادی گلبول‌های قرمز یا آنتی‌بادی‌های علیه پروتئین‌های غشای گلبول‌های قرمز تحریک می‌شود. ممکن است علت، ناشناخته باشد. در برخی موارد نظیر بیماری سیکل سل و اسفروسیتوز ارثی، همولیز اختلال اولیه است. در سایر موارد، همولیز ثانویه به اختلال زمینه‌ای مثل لوپوس اریتماتو و سندرم پره‌اکلامپسی رخ می‌دهد. کم خونی میکروآنژیوپاتیک همولیتیک در اثر بدخیمی در بارداری گزارش شده است (Happe, ۲۰۱۶).

نگرفت و در تمامی موارد همولیز پس از زایمان به طور خودبه خودی متوقف گردید.

همولیز ناشی از بارداری

در بعضی موارد، همولیز در اثر شرایط خاص بارداری رخ می دهد. در اکلاپسی و پره اکلاپسی شدید، همولیز میکروآنژیوپاتیک خفیف نسبتاً شایع است (Cunningham، ۲۰۱۵؛ Kenny، ۲۰۱۵). راجع به سندرم HELLP (همولیز، افزایش سطوح آنزیم کبدی، کاهش شمارش پلاکت) در فصل ۴۰ بحث شده است. مورد دیگر کبد چرب حاد حاملگی است که با کم خونی همولیتیک شدید تا متوسط همراه است (Nelson، ۲۰۱۳). راجع به این موضوع در فصل ۵۵ بحث شده است.

هموگلوبینوری حمله ای شبانه

هرچند هموگلوبینوری حمله ای شبانه^۱ عموماً به عنوان نوعی آنمی همولیتیک در نظر می شود، اما این بیماری که نوعی اختلال سلول های بنیادی خونساز است با تولید اریتروسیت ها، گرانولوسیت ها و پلاکت های معیوب مشخص می گردد. هموگلوبینوری حمله ای شبانه، اکتسابی بوده و خاستگاه آن یک کلون غیرطبیعی از سلول هاست؛ اختلال مزبور از این لحاظ بسیار مشابه نئوپلاسم هاست (Luzzatto، ۲۰۱۵). یک ژن جهش یافته وابسته به X مسئول این اختلال است؛ از آن جایی که این ژن، پروتئین A فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان را کد می کند، *PIG-A* خوانده می شود. به این ترتیب، یک سری پروتئین لنگری^۲ غیرطبیعی وارد ساختمان غشای گرانولوسیت ها و اریتروسیت ها شده و این سلول ها را مستعد لیز شدن توسط کمپلمان ها می نمایند (Provan، ۲۰۰۰). جدی ترین عارضه، ترومبوز است که در شرایط افزایش انعقادپذیری در بارداری، تشدید می شود.

آنمی همولیتیک مزمن دارای شروعی مرموزانه است؛ شدت آنمی از فرم خفیف تا کشنده متغیر است. هموگلوبینوری در فواصل نامنظم بروز نموده و ضرورتاً شبانه نیست. همولیز ممکن است به دنبال ترانسفوزیون، عفونت یا جراحی شروع شود.

ممکن است برای یکی از پروتئین های گلبول قرمز - که ناشی از بادی های ضد دارو (مانند IgM آنتی بادی های ضد پنی سیلین با ضد سفالوسپورین) به آن متصل می شوند، به عنوان یک هاپتن با میل ترکیبی بالا عمل کند. برخی داروها ممکن است در نقش یک هاپتن با میل ترکیبی پایین ظاهر شده و به پروتئین های غشای سلولی متصل شوند. پروبنسید، کینیدین، ریگامین و تیوپتال از جمله این داروها هستند. مکانیسم شایع تر همولیز ناشی از دارو به یک نقص آنزیمی مادرزادی در اریتروسیت مرتبط است. یک مثال آن، کمبود گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) است که در زنان آمریکایی آفریقایی تبار شایع است و بعداً بحث خواهد شد.

همولیز ناشی از دارو اغلب مزمن و با شدت خفیف تا متوسط است، اما گاهی اوقات همولیز حاد شدید رخ می دهد. به طور مثال Garratty و همکاران وی (۱۹۹۹) هفت مورد آنمی همولیتیک شدید را در کسانی که پیش از اقدامات مامایی تحت پروفیلاکسی با سفوتتان (cefotatan) قرار گرفته بودند، گزارش نمودند. آلفا متیل دوبا نیز می تواند همولیز مشابهی ایجاد کند (Grigoriadis، ۲۰۱۳). همچنین همولیز مادری پس از تجویز IVIG به دلیل ترومبوسیتونی آلوایمون جنبی و نوزادان نیز گزارش شده است (Rink، ۲۰۱۳). پاسخ به گلوکورتیکوئیدها به عنوان درمان ممکن است کمتر از حد مطلوب باشد، اما قطع داروی مسبب اغلب سبب توقف همولیز می شود.

همولیز القا شده توسط بارداری

آنمی همولیتیک شدید بدون توجیه در اوایل بارداری ایجاد می شود و طی چند ماه پس از زایمان برطرف می گردد. شواهدی دال بر نقش مکانیسم های ایمنی یا نقایص داخل اریتروسیتی یا خارج اریتروسیتی وجود ندارد (Starksen، ۱۹۸۳). از آن جایی که در نوزاد - جنین نیز ممکن است درجاتی از همولیز موقت مشاهده شود، علل ایمونولوژیک مورد ظن قرار گرفته اند. تجویز کورتیکواستروئیدها به مادر اغلب مؤثر واقع می شود (Kumar، ۲۰۰۱). ما با زنی برخورد نمودیم که همولیز وی در بارداری های مختلف عود می کرد؛ هر بار، آنمی همولیتیک شدید وی با تجویز پردنیزون تا زمان زایمان کنترل گردید، جنین وی تحت تأثیر قرار

1- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

2- anchor protein

نقایص ارثی غشای اریتروسیت

گلبول‌های قرمز طبیعی به شکل یک دیسک مقعرالطرفین هستند. این ویژگی امکان چرخه‌های متعددی از تغییر شکل‌های برگشت‌پذیر را فراهم می‌آورد. ژن‌های متعددی بیان پروتئین‌های ساختاری غشای اریتروسیت، آنزیم‌های داخل اریتروسیتی را کد می‌کنند. برخی کمبودهای آنزیمی یا نقائص ارثی غشای گلبول‌های قرمز ناشی از جهش در این ژن‌ها، منجر به ناپایداری دو لایه لیپیدی غشا می‌گردند. زمانی که غشا لیپیدهای خود را از دست می‌دهد، مساحت سطح گلبول‌های قرمز کاهش یافته و در نتیجه سلولی ایجاد می‌شود که چندان قابلیت تغییر شکل نداشته و به همین خاطر لیز می‌شود. شدت آنمی متغیر بوده و به میزان سختی^۲ غشا و کاهش قابلیت دیستانسیون سلول‌ها بستگی دارد. مورفولوژی اریتروسیت نیز به طور مشابهی به این عوامل وابسته است و این اختلالات معمولاً به دنبال غالب‌ترین شکل گلبول قرمز که شاخص بیماری است نام‌گذاری می‌شوند. سه نمونه از نقائص ارثی غشای گلبول‌های قرمز عبارتند از اسفروسیتوز ارثی، پیروپیکلوسیتوز و اوالوسیتوز.

اسفروسیتوز ارثی. آنمی همولیتیکی که این گروه از نقایص غشایی ارثی را تشکیل می‌دهند احتمالاً شایع‌ترین نوع در زنان باردار هستند. اکثر این نقائص، ناشی از کمبود اتوزومی غالب اسپکترین هستند؛ نفوذ (penetrance) این اختلال، متغیر است. سایر نقائص، ناشی از جهش‌های اتوزومی مغلوب یا جهش‌های جدیدی هستند که ممکن است آنکیرین، پروتئین ۴/۲، باند متوسط ۳ یا ترکیبی از آنها را درگیر سازند (Gallagher, ۲۰۱۰؛ Rencic, ۲۰۱۷؛ Yawata, ۲۰۰۰). این اختلالات با درجات متغیری از آنمی و زردی (ناشی از همولیز) مشخص می‌گردند. تشخیص براساس یافته‌های ذیل تأیید می‌گردد: مشاهده اسفروسیت‌ها در اسمیر خون محیطی، رتیکولوسیتوز و افزایش شکنندگی اسموتیک.

بحران (Crisis) این بیماری - که خود را با آنمی شدید ناشی از افزایش تخریب گلبول‌های قرمز نشان می‌دهد - در

تقریباً حدود ۴۰ درصد از بیماران دچار ترومبوزهای وریدی و نیز نارسایی کلیه، هیپرتانسیون و سندرم بود-کیاری می‌شوند. به دلیل خطر ترومبوز توصیه می‌شود افراد تحت آنتی‌کواگولاسیون پروفیلاکتیک قرار گیرند (Parker, ۲۰۰۵). درمان زنان غیرباردار با اکولی‌زوماب^۱ (نوعی آنتی‌بادی که از فعال شدن کمپلمان‌ها جلوگیری می‌کند) به عنوان درمان انتخابی مطرح است (Kelly, ۲۰۱۵). پس از تشخیص، میانگین بقا ۱۰ سال است، و پیوند مغز استخوان درمان قطعی است.

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه در طول بارداری، جدی و غیرقابل پیش‌بینی است. گزارش شده است که در دوران بارداری، سه چهارم از زنان دچار عوارض می‌شوند و نرخ مرگ‌ومیر مادری ۱۰ تا ۲۰ درصد گزارش شده است (DeGramont, ۱۹۸۷؛ deGuibert, ۲۰۱۱). عوارض در دوران پس از زایمان (postpartum) شایع‌ترند؛ ۵۰ درصد از زنان باردار، دچار ترومبوزهای ورید می‌شوند (Fieni, ۲۰۰۶؛ Ray, ۲۰۰۰؛ Kelly و همکاران (۲۰۱۵) ۷۵ بارداری را در ۶۱ زن مبتلا که با اکولی‌زوماب درمان شده بودند، بررسی کردند. در نیمی از این موارد، دوز دارو در طول بارداری افزایش یافت. در این مطالعه هیچ مورد مرگ مادری گزارش نشد اما ۴ درصد مرده‌زایی گزارش شد.

توکسین‌های باکتریایی

در دوران بارداری، فولمینان‌ترین آنمی همولیتیک اکتسابی در اثر اگزوتوکسین کلستریدیوم پرفرانزس یا استرپتوکوک β-همولیتیک گروه A (فصل ۴۷) بروز می‌نماید. اندوتوکسین (لیپولی‌ساکارید) باکتری‌های گرم منفی نیز می‌تواند باعث همولیز و آنمی خفیف تا متوسط شود؛ این امر خصوصاً زمانی صادق است که فرد دچار باکتری‌می ناشی از پیلونفریت شدید باشد (Cox, ۱۹۹۱). به عنوان مثال، اغلب همراه پیلونفریت حاد، کم خونی نیز وجود داد. با پیشرفت بارداری و بعد از بهبود عفونت، با تولید طبیعی اریتروپوئتین، توده سلول قرمز به میزان طبیعی خود بر می‌گردد (Cavenee, ۱۹۹۴؛ Dotters-Katz, ۲۰۱۳).

به علت ترانسفوزیون‌های مکرر، اضافه‌بار آهن شایع است؛ آهن اضافی می‌تواند باعث اختلال عملکرد قلب شود؛ بیمار بایستی از این لحاظ مورد پایش قرار گیرد (Dolan, ۲۰۰۲). جنینی که برای این جهش هموزیگوت باشد، ممکن است در اثر آنمی و نارسایی قلبی دچار هیدروپس فتالیس شود (فصل ۱۵).

کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD)

اختلالاتی پیچیده است، چرا که بیش از ۴۰۰ واریان آنزیمی شناخته وجود دارد. شایع‌ترین آنها در اثر جایگزینی یک باز رخ می‌دهد که باعث جایگزینی اسیدآمین و بروز طیفی از شدت فنوتیپ‌ها می‌شود (Luzzatto, ۲۰۱۵؛ Puig, ۲۰۱۳) در فرم هموزیگوت یا واریانت A، هر دو کروموزوم X درگیر بوده و اریتروسیت‌ها به شدت دچار کمبود فعالیت آنزیم طبیعی هستند. این حالت در قریب به ۲ درصد از زنان آمریکایی آفریقایی تبار مشاهده می‌گردد. در فرم هتروزیگوت، تنها یکی از کروموزوم‌های X درگیر است. این حالت در ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان آمریکایی آفریقایی تبار مشاهده می‌گردد (Mockenhaupt, ۲۰۰۳). غیرفعال شدن تصادفی کروموزوم‌های X (لیونیزاسیون)^۱ منجر به درجات متغیری از کمبود فعالیت آنزیمی می‌گردد.

عفونت‌ها یا داروها می‌توانند در دوران بارداری و در زنان هموزیگوت یا هتروزیگوت باعث همولیز شوند و شدت آن به فعالیت آنزیم بستگی دارد. آنمی معمولاً اپیزودیک است، اما برخی واریانت‌ها می‌توانند موجب همولیز غیراسفروسیتی مزمن شوند. از آنجایی که فعالیت آنزیم در اریتروسیت‌های جوان بیشتر از اریتروسیت‌های پیر است، در صورت عدم سرکوب مغز استخوان، اغلب به محض قطع مصرف دارو یا برطرف شدن عفونت، آنمی اصلاح می‌گردد. غربالگری نوزادان از نظر کمبود G6PD توسط ACOG (۲۰۱۶b) توصیه نمی‌شود.

■ آنمی آپلاستیک و هیپوپلاستیک

آنمی آپلاستیک با پان‌سیتوپنی و مغز استخوان شدیداً هیپوسلولار مشخص می‌شود (Young, ۲۰۱۵). علل متعددی وجود دارد و حداقل یکی از آنها با بیماری‌های خودایمنی مرتبط

بیماری بروز می‌نماید که دارای طحال بزرگ هستند. عفونت نیز می‌تواند سبب تسریع همولیز با سرکوب اریتروپوئز شود که به تشدید آنمی می‌انجامد. یک نمونه آن به عفونت با پاروویروس B19 است (فصل ۶۴). در موارد شدید، اسپلنکتومی باعث کاهش همولیز، آنمی و زردی می‌شود.

بارداری. به‌طور کلی زنان مبتلا به اسفروسیتوز ارثی به خوبی بارداری را پشت سر می‌گذارند. توصیه می‌شود مکمل اسید فولیک ۴mg خوراکی روزانه جهت حفظ اریتروپوئز تجویز گردد. در بیمارستان پارکلند، Maberry و همکاران وی (۱۹۹۲) تجارب خود را در رابطه با ۵۰ مورد بارداری در ۲۳ زن مبتلا به اسفروسیتوز ارثی منتشر نمودند. سطح متوسط هماتوکریت در اواخر بارداری، ۳۱ درصد (در محدوده ۲۳ تا ۴۱ درصد) بود. شمارش رتیکولوسیتی از ۱ تا ۲۳ درصد متغیر بود. هشت زن دچار سقط شد و از ۴۲ نوزاد متولد شده نیز ۴ نفر پره‌ترم بودند. هیچ موردی از محدودیت رشد جنین گزارش نشد. در چهار نفر، همولیز به دنبال عفونت تشدید گردید؛ از این ۴ نفر، سه نفر به ترانسفوزیون نیازمند شدند. Pajor و همکاران وی (۱۹۹۳) نتایج مشابهی را گزارش نمودند.

از آنجایی که این اختلالات ارثی هستند، امکان درگیری نوزاد وجود دارد. Alhaj و Celkan (۲۰۰۸) تشخیص پره‌ناتال از طریق کوردوستنر در ۱۸ هفته‌گی بارداری و آزمون شکنندگی اسموتیک را گزارش کردند. کودکان مبتلا به اسفروسیتوز ارثی مدت کوتاهی پس از تولد، دچار هیپر بیلی‌روبینمی و آنمی می‌شوند.

کمبودهای آنزیمی گلبول‌های قرمز

کمبود آنزیم‌های دخیل در مصرف بیهوازی گلوکز می‌تواند باعث آنمی غیراسفروسیتی ارثی شود. اکثر این اختلالات به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند. همان‌طور که در صفحات پیشین بحث شد، اکثر اپیزودهای آنمی شدید به همراه کمبودهای آنزیمی توسط داروها یا عفونت‌ها تحریک می‌شوند.

کمبود پرووات کیناز با درجات متغیری از آنمی و عوارض هیپرتانسیون همراه است (Wax, ۲۰۰۷). در بیماران هموزیگوت

می‌شوند (Vlachos, ۲۰۰۸). Faivre و همکاران وی (۲۰۰۶) با بررسی ۶۴ مورد بارداری در زنان مبتلا به آنمی دیاموند-بلک‌فان به این نتیجه رسیدند که در دو سوم از بارداری‌ها عوارضی روی می‌دهند که ناشی از درگیری عروق جفتی می‌باشند؛ این عوارض عبارتند از: سقط، پره‌اکلامپسی زایمان پره‌ترم، مرده‌زایی یا محدودیت رشد جنین.

بیماری گوشه نوعی کمبود آنزیم لیزوزومی اتوزومال مغلوب است که با نقص در عملکرد β -گلوکوزیداز اسید مشخص می‌شود. در دوران بارداری، آنمی و ترومبوسیتوپنی معمولاً تشدید می‌شوند (Granovsky-Grisaru, ۱۹۹۵). Elstein و همکاران وی (۱۹۹۷) گزارش نمودند که جایگزینی آنزیم الگوسراز^۱ باعث بهبود پیامدهای بارداری در ۶ زن مورد بررسی شده است. درمان با ایمی‌گلسراز که جایگزین نو ترکیب انسانی آنزیم است از سال ۱۹۹۴ در دسترس قرار گرفته است. گایدلاین‌های اروپایی درمان حین بارداری را توصیه می‌کنند، با این حال اداره غذا و دارو استفاده از آن را در دوران بارداری تنها در صورت وجود «اندیکاسیون واضح» توصیه می‌کنند (Granovsky-Grisaru, ۲۰۱۱).

خطرات عمده‌ای که زنان باردار مبتلا به آنمی آپلاستیک را تهدید می‌کنند عبارتند از خونریزی و عفونت میزان زایمان‌های زودرس (پره‌ترم)، پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد جنین، و مرده‌زایی افزایش یافته است (Bo, ۲۰۱۶). درمان به سن بارداری، شدت بیماری و اینکه درمان آغاز شده است یا خیر بستگی دارد. درمان حمایتی شامل پایش مداوم از نظر عفونت و درمان سریع ضد میکروبی است. ترانسفوزیون گرانولوسیت تنها طی عفونت انجام می‌شود، ترانسفوزیون گلبول‌های قرمز جهت بهبود آنمی علامت‌دار و حفظ هماتوکریت $\leq 20\%$ درصد انجام می‌شود. ممکن است جهت کنترل خونریزی به ترانسفوزیون پلاکت نیاز باشد. براساس گزارشات منتشر شده از سال ۱۹۶۰، نرخ مرگومیر کلی زنان مبتلا به آنمی آپلاستیک در دوران بارداری و پس از آن، حدود ۵۰ درصد می‌باشد. مطالعات جدیدتر، پیامدهای بهتری را گزارش نموده‌اند (Choudhry, ۲۰۰۲; Kwon, ۲۰۰۶).

است (Stalder, ۲۰۰۹). علت القای بیماری را می‌توان در حدود یک سوم از بیماران شناسایی نمود؛ علل شناخته شده عبارتند از: داروها و سایر مواد شیمیایی، عفونت، تابش اشعه، لوسمی، اختلالات ایمنونولوژیک و برخی حالات ارثی نظیر آنمی فانکونی و سندرم دیاموند-بلک‌فان (Green, ۲۰۰۹; Lipton, ۲۰۰۹). ظاهراً نقص عملکردی مربوط است به کاهش قابل توجه سلول‌های بنیادی متعهد (committed) مغز استخوان. در بیماران جوان، درمان ایده‌آل شامل پیوند سلول‌های بنیادی خونساز است (Killick, ۲۰۱۶). در صورت پیوند مغز استخوان بایستی فرد را تحت درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی قرار داد؛ در برخی از بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند *eltrombopag* با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است (Olmes, ۲۰۱۲; Townsley, ۲۰۱۷). درمان قطعی، پیوند مغز استخوان است و در صورت درمان با گلوبولین آنتی تیموسیت و سیکلوسپورین، پاسخ سه چهارم از بیماران خوب بوده و بقای طولانی مدت آنها نیز در حد مطلوبی خواهد بود (Rosenfeld, ۲۰۰۳). پتانسیل پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از خون بندناف نیز وجود دارد (Moise, ۲۰۰۵; Pinto, ۲۰۰۸). سابقه ترانسفوزیون خون و بارداری، خطر رد پیوند را افزایش می‌دهند (Young, ۲۰۱۵).

بارداری

وقوع همزمان آنمی هیپوپلاستیک یا آپلاستیک و بارداری اغلب نادر است. Bo و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه‌ای بر روی ۶۰ بارداری که با آنمی آپلاستیک عارضه‌دار شده بود، دریافتند که نیمی از این موارد در طول بارداری تشخیص داده شده بود. موارد به درستی ثبت شده اندکی از آنمی هیپوپلاستیک ناشی از بارداری وجود دارند (Bourantas, ۱۹۹۷; Choudhry, ۲۰۰۲). در برخی موارد، عود در بارداری بعدی رخ داد.

آنمی دیاموند-بلک‌فان شکل نادری از هیپوپلازی خالص گلبول‌های قرمز است که در ۴۰ درصد موارد خانوادگی بوده و الگوی وراثت آن اتوزومال غالب است (Orfali, ۲۰۰۴). معمولاً پاسخ به درمان با گلوکورتیکوئیدها خوب است. با این به درمان نیاز است و اکثر بیماران تا حدودی به ترانسفوزیون وابسته

(Griesshammer, ۲۰۰۶; Robinson, ۲۰۰۵; Tefferi, ۲۰۰۰). زنانی که سابقه ترومبوز وریدی دارند، تحت پروفیلاکسی با هپارین با وزن مولکولی کم قرار می‌گیرند. در صورتی که کاهش سیتوکین^۱ در طول بارداری نیاز باشد، می‌توان اینترفرون آلفا را در نظر داشت (Kreher, ۲۰۱۴).

هموگلوبینوپاتی‌ها

■ **هموگلوبینوپاتی‌های سلول‌های داسی شکل**
هموگلوبین A شایع‌تری تترامر هموگلوبین است که از دو زنجیره α و دو زنجیره β تشکیل شده است. بالعکس، هموگلوبین داسی شکل (هموگلوبین S) ناشی از جایگزین شدن اسید گلوتامیک با والین در زنجیره بتای هموگلوبین است؛ این تغییر ناشی از قرار گرفتن نوکلئوتید A به جای نوکلئوتید T در کدون ۶ ژن گلوبین β می‌باشد. بیماری‌های سلول‌های داسی شکل عبارتند از: آنمی سلول‌های داسی شکل (Hb SS)؛ بیماری هموگلوبین C سلول‌های داسی شکل (Hb SC)؛ بیماری تالاسمی بتای سلول‌های داسی شکل ($Hb S/B^+$ یا $Hb S/B^0$) و بیماری E سلول‌های داسی شکل (Hb SE) (Benz, ۲۰۱۵). نرخ عوارض بارداری در تمام این بیماری‌ها افزایش می‌یابد.

آنمی سلول‌های داسی شکل ناشی از به ارث رسیدن ژن هموگلوبین S از هر یک از والدین است. در ایالات متحده، از هر ۱۲ آمریکایی آفریقایی تبار یک نفر دارای صفت داسی شکل^۲ است که ناشی از به ارث رسیدن یک ژن هموگلوبین S و یک ژن هموگلوبین A می‌باشد. طبق محاسبات میزان بروز آنمی سلول‌های داسی شکل در میان آمریکائیان آفریقایی تبار یک مورد به ازای هر ۵۷۶ نفر است ($1/576 = 1/4 \times 1/12 \times 1/12$). با این حال، شیوع بیماری در بزرگسالان (و بنابراین در دوران بارداری) کمتر است؛ علت این مسأله مرگ زودرس - خصوصاً در اوایل دوران کودکی - می‌باشد. هموگلوبین C در اثر جابجایی گلوتامیک اسید با لیفرین در یک زنجیره β در محل کدون ۶ ژن β -گلوبین ایجاد می‌شود. از هر ۴۰ آمریکایی آفریقایی تبار یک

بارداری پس از پیوند مغز استخوان

مورد متعددی از بارداری‌های موفق در زنانی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته‌اند، گزارش شده‌اند (Borgna-Pignatti, ۱۹۹۶; Elyahu, ۱۹۹۴). Sanders و همکاران وی (۱۹۹۶) پیامدهای ۷۲ مورد بارداری را در ۴۱ زنی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته بودند، گزارش نمودند. با کنار گذاشتن سقط‌های خودبه‌خودی و القا شده، ۵۲ بارداری به تولد نوزاد زنده ختم گردیدند؛ با این حال، نیمی از بارداری‌ها با زایمان پره‌ترم یا هیپر تانسیون همراه بودند. طبق تجارب اندک ما، در زنانی که تحت پیوند مغز استخوان قرار می‌گیرند، میزان افزایش حجم خون و اریتروپوئز ناشی از بارداری، طبیعی می‌باشد.

پلی‌سیتمی‌ها

■ پلی‌سیتمی ثانویه

اریتروسیتوز بیش از حد طی بارداری معمولاً با هیپوکسی مزمن ناشی از بیماری‌های مادرزادی قلب یا بیماری‌های مزمن ریه ارتباط دارد. سیگار کشیدن بیش از حد معمول می‌تواند سبب ایجاد پلی‌سیتمی شود. ما با زنان بارداری برخورد کرده‌ایم که شدیداً سیگاری بودند، برونشیت مزمن داشتند و هماتوکریت آنها بین ۵۵ تا ۶۰ درصد حجمی بود! در صورتی که پلی‌سیتمی شدید باشد، احتمال مطلوب بودن پیامد بارداری کم است.

■ پلی‌سیتمی ورا

این بیماری اختلال اولیه میلوپرولیفراتیو سلول‌های بنیادی خون‌ساز است که با تکثیر بیش از حد پیش‌سازهای اریتروئید، میلوئید و مگاکاریوسیتی مشخص می‌شود (Spivak, ۲۰۱۵; Vannucchi, ۲۰۱۵). تقریباً در تمامی بیماران، جهش ژنی $JAK2V617F$ یا $JAK2$ اگزون ۱۲ وجود دارد (Harrison, ۲۰۰۹). علائم با افزایش ویسکوزیته خون مرتبطاند و عوارض ترومبوزدهنده شایع‌اند. درمان زنان غیر باردار با هیدروکسی اوره یا ruxolitinib انجام می‌شود (Vannucchi, ۲۰۱۵).

مرگ جنین در زنان مبتلا به پلی‌سیتمی ورا بالا گزارش شده است و درمان با آسپیرین می‌تواند پیامد بارداری را بهبود بخشد

اهمیت بیشتری می‌یابد (Gladwin, ۲۰۰۸).

درمان

مراقبت‌های حمایتی مطلوب در جلوگیری از مرگ و میر بسیار مبتلا به سندرم‌های سلول داسی شکل حیاتی‌اند. درمان‌های اختصاصی در حال تکوین‌اند و بسیاری هنوز در مرحله تجربی قرار دارند. یکی از این درمان‌ها، القای هموگلوبین F است که هم در سندرم‌های داسی شکل و هم تالاسمی‌ها به کار برده می‌شود. این داروها سبب تحریک ساخت زنجیره گاما و افزایش هموگلوبین F (هموگلوبین جنینی) می‌شوند که از پلی‌مریزه شدن هموگلوبین S جلوگیری می‌کند. یکی از این عوامل، هیدروکسی اوره است که پس از تجویز به بیماران مبتلا به بیماری متوسط تا شدید، تولید هموگلوبین F را افزایش داده و از تخریب غشای اریتروسیت‌ها می‌کاهد. این امر سبب کاهش تعداد حملات بالینی داسی شدن می‌شود (Platt, ۲۰۰۸). هیدروکسی اوره در حیوانات ترانژنیک است، ما پایش ابتدایی ۱۷ ساله بیمارانی که از تولد با این دارو مواجه شده بودند، اطمینان‌بخش بوده است (Ballas, ۲۰۰۹; Briggs, ۲۰۱۱; Italia, ۲۰۱۰). در یک کارآزمایی تصادفی، هیچ فایده‌ای از درمان با prasugrel (نوعی مهارکننده پلاکت) مشاهده نشد (Henney, ۲۰۱۶). درمان با Crizanlizumab (نوعی آنتی‌بادی ضد P - سلکتین) به طرز قابل توجهی بروز رخداد‌های نامطلوب را کاهش داد (Ataga, ۲۰۱۷). اشکال مختلفی از پیوند سلول‌های خون‌ساز به عنوان «درمان» سندرم‌های سلولی داسی شکل و تالاسمی‌های شدید مطرح شده‌اند (Hsieh, ۲۰۰۹). Oringanje و همکاران (۲۰۱۳) با بررسی پایگاه اطلاعاتی Cochrane به این نتیجه رسیدند که تحت مطالعات مشاهده‌ای گزارش شده‌اند. همان‌طور که در صفحه پیش عنوان شد، میزان بقای ۵ ساله پیوند مغز استخوان بیش از ۹۰ درصد است (Dalle, ۲۰۱۳). پیوند سلول‌های بنیادین خون بند ناف از دهندگان خویشاوند نیز بسیار اثربخش بوده است (Shenoy, ۲۰۱۳). در نهایت، ژن درمانی با افزودن ژن بتاگلوبین به سلول‌های بنیادی توسط حامل لنتی ویروسی

نفر دارای ژن هموگلوبین C می‌باشد. از لحاظ نظری، احتمال وراثت همزمان ژن هموگلوبین S و ژن آلی هموگلوبین C در کودکان آمریکایی آفریقایی تبار ۱ مورد به ازای هر ۲۰۰۰ نفر است (۱/۱۲×۱/۴×۱/۴). از آن جایی که نرخ بروز β تالاسمی مینور نیز حدود ۱ در ۴۰ است، احتمال بروز β^0 تالاسمی-هموگلوبین S حدود ۱ در ۲۰۰۰ می‌باشد (۱/۱۲×۱/۴×۱/۴).

پاتوفیزیولوژی

گلبول‌های قرمزی که دارای هموگلوبین S هستند، زمانی که داکسیژنه شده و هموگلوبین آنها تجمع یابد، داسی شکل می‌شوند. چرخه مداوم داسی شدن و غیر داسی شدن موجب آسیب غشای گلبول‌های قرمز شده و متعاقباً گلبول‌های قرمز به صورت برگشت‌ناپذیر داسی می‌گردند. وقایعی که سرعت عبور گلبول‌های قرمز را از عروق کوچک کاهش می‌دهند، باعث انسداد عروق می‌گردند. این وقایع عبارتند از: چسبندگی^۱ سلول‌های اندوتلیال، دهیدراتاسیون گلبول‌های قرمز و به هم خوردن تنظیم^۲ وازوموتور. از لحاظ بالینی، شاه‌علامت اپیزودهای داسی شدن، وجود دوره‌هایی است که طی آن اعضای مختلف دچار ایسکمی و انفارکتوس می‌شوند. این مسأله باعث ایجاد علایم بالینی (اغلب درد) می‌گردد. درد غالباً شدید است (بحران سلول‌های داسی)^۳. ممکن است بحران‌های آپلاستیک، مگالوبلاستیک، همولیتیک و جداسازی (Sequestration) نیز وجود داشته باشند. تغییرات حاد و مزمن ناشی از داسی شدن عبارتند از: ناهنجاری‌های استخوانی (مانند استئونکروز سراسخوان فمور و سراسخوان بازو)، آسیب به مدولای کلیه، اتواسپلنکتومی در موارد SS هموزیگوت و اسپلنکتومی در سایر واریانت‌ها، هیپرتومگالی، هیپرتروفی بطنی، انفارکتوس‌های ریه، هیپرتانسیون ریوی، حوادث مغزی-عروقی، اولسرها و پا و استعداد ابتلا به عفونت و سپسیس (Benz, ۲۰۱۵; Gladwin, ۲۰۰۴). عارضه‌های دیگر شامل آنوریسم‌های عروق مغز و اختلال عروقی سلول داسی می‌باشند (Buonanno, ۲۰۱۶). این است که ۲۰ درصد از بیمارانی که دارای هموگلوبین SS هستند دچار هیپرتانسیون ریوی می‌گردند؛ هیپرتانسیون ریوی روزبه‌روز

1- adhesion

2- dysregulation

3- sickle-cell crisis

پری‌ناتال هنوز قابل توجه است (Boga, ۲۰۱۶; Lesage, ۲۰۱۵; Yu, ۲۰۰۹). پیامدهای پری‌ناتال عبارتند از افزایش احتمال تولد بیش از موعد، محدودیت رشد جنینی، و مرگ‌ومیر پری‌ناتال.

هموگلوبین SC

در زنان غیرباردار، نرخ مرگ‌ومیر و موربیدیت بیماری SC به نحو قابل توجهی کمتر از آنمی سلول‌های داسی شکل است. در حقیقت، کمتر از نیمی از زنان مبتلا به بیماری SC پیش از بارداری دچار علائم هستند. طبق تجارب ما، احتمال بروز حملات شدید درد استخوان و اپیزودهای آمبولیزاسیون و انفارکتوس ریه در دوران بارداری بیشتر است (Cunningham, ۱۹۸۳). بعضی از پیامدهای نامطلوب بارداری در جدول ۲-۵۶ نمایش داده شده است.

درمان در دوران بارداری

زنان مبتلا به هموگلوبینوپاتی‌های داسی شکل نیازمند پایش دقیق پیش از تولد هستند. به این ترتیب هر فاکتوری که خونسازی را با اختلال مواجه نموده و/یا تخریب گلبول‌های قرمز را افزایش دهد باعث تشدید آنمی خواهد شد. جهت پشتیبانی از بازگردش (turnover) سریع گلبول‌های قرمز، تجویز مکمل اسید فولیک در دوره پری‌ناتال به میزان ۴mg/day ضرورت دارد.

یک خطر شایع دیگر این است که گه‌گاه علائم بیمار ممکن است به "بحران سلول‌های داسی شکل" نسبت داده شوند و در نتیجه، برخی مشکلات خطرناک طبی یا مامایی که با درد، آنمی یا هر دو همراه هستند، نادیده گرفته شوند. به عنوان مثال می‌توان از مشکلاتی همچون بارداری نابه‌جا، دکولمان جفت، پیلونفریت و آپاندیسیت نام برد. بنابراین اصطلاح بحران سلول‌های داسی شکل بایستی تنها زمانی به کار گرفته شود که سایر علل احتمالی درد، تب یا تشدید آنمی رد شده باشند. درد به دنبال تجمع شمار زیادی از اریتروسیت‌های داسی شکل در اندام‌های مختلف و در نتیجه انفارکتوس این اندام‌ها روی می‌دهد. این اپیزودها - خصوصاً در اواخر بارداری، در طول زایمان و وضع حمل و در اوایل دوره نفاس - می‌توانند به‌طور حاد بروز نمایند.

جدول ۲-۵۶. عوارض بارداری در بیماری هموگلوبین SS

| پیامد | نسبت شانس | |
|---------------------|-----------|---------|
| | Hb SC | Hb SS |
| بره اکلاپسی | ۲ | ۲-۳/۱ |
| مردم‌رایی | ۳/۲ | ۶/۵ |
| وضع حمل پیش از موعد | ۱/۵ | ۲-۲/۷ |
| محدودیت رشد | ۱/۵ | ۲/۸-۳/۹ |
| مرگ‌ومیر مادری | ۱۱ | ۱۱-۲۳ |

موفقیت‌آمیز بوده است (Ribeil, ۲۰۱۷).

بارداری و سندرم سلول‌های داسی شکل

حاملگی، بارزادی را بر زنان مبتلا به هموگلوبینوپاتی‌های داسی شکل مازور (خصوصاً بیماری هموگلوبین SS) تحمیل می‌نماید. اخیراً دو مطالعه کوهورت بزرگ بر روی زنان مبتلا به سندرم‌های سلول‌های داسی شکل صورت گرفته‌اند؛ در یکی از مطالعات، Viller و همکاران وی (۲۰۰۸) ۱۷۹۵۲ مورد حاملگی را در زنان مبتلا به سندرم‌های سلول‌های داسی شکل، از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۳ مورد بررسی قرار دادند. در مطالعه دیگر، Chakravarty و همکاران وی (۲۰۰۸) ۴۳۵۲ مورد حاملگی را بررسی نمودند. مطالعه کوهورت جدیدتری بر روی ۱۵۲۶ زن توسط Boulet و همکاران (۲۰۱۳) گزارش شد. در نهایت، در یک مطالعه کوهورت بر روی بیش از ۲ میلیون زن، زنان باردار مبتلا به بیماری سلول داسی با گروه شاهد طبیعی مقایسه شدند (Kuo, ۲۰۱۶). عوارض شایع مامایی و طبی و خطر نسبی آنها در این مطالعات در جدول ۲-۵۶ نشان داده شده‌اند.

عوارض مادری شایع در دوران بارداری نکرور ایسکمیک برخی ارگان‌ها (خصوصاً مغز استخوان) است که باعث اپیزودهایی از درد شدید می‌گردد؛ تعداد اپیزودهای درد در دوران بارداری افزایش می‌یابد. پیلونفریت و پنومونی شایع هستند؛ شیوع سایر عوارض ریوی نیز بالاست. علی‌رغم این عوارض، نرخ مرگ‌ومیر مادران کاهش یافته است. با این حال، نرخ عوارض مرگ‌ومیر

Rees و همکاران وی (۲۰۰۳) سیستمی را جهت مراقبت از این زنان معرفی نمودند. Marti-Carvajal و همکاران (۲۰۰۹) با بررسی پایگاه داده‌ای Cochrane به این نتیجه رسیدند که هیچ کارآزمایی تصادفی شده‌ای^۱ که درمان‌های مربوط به این اییزودها را در دوران بارداری مورد بررسی قرار داده باشد، وجود ندارد. در اییزودهای شدید درد، دادن مایعات داخل وریدی و تجویز سریع لوپیوتیدها حداقل کاری است که بایستی انجام داد. تجویز اکسیژن از طریق کانولای بینی می‌تواند شدت داسی شدن (sickling) را در سطح مویرگی بکاهد. ما به این نتیجه رسیده‌ایم که ترانسفوزیون گلبول‌های قرمز پس از آغاز دردهای شدید، چندان از شدت بحران درد نکاسته و ممکن است دوره آن را نیز کوتاه نکند. با این حال، همان‌طور که در ادامه بحث می‌شود ترانسفوزیون‌های پروفیلاکتیک در قریب به اتفاق موارد، از اییزودهای بیشتر انسداد عروقی و بحران‌های درد جلوگیری می‌نمایند. در گزارشات اخیر، فوایدی برای بی‌حسی اپیدورال در بحران شدید داسی شدن در بیماران مامایی که در حال زایمان نیستند گزارش شده است (Verstraete, ۲۰۱۲؛ Winder, ۲۰۱۱). طی چند سال گذشته، با زنان مبتلای متعددی برخورد کرده‌ایم که به مصرف مزمن نارکوتیک‌ها جهت تسکین درد ناشی از داسی شدن معتاد شده‌اند. مشکل از اینجا مشخص می‌شود که میزان سندرم ترک نوزادی (مجموعه‌ای از علائم محرومیت) افزایش می‌یابد (Shitel, ۲۰۱۶).

نرخ باکتریوری مخفی و پیلونفریت حاد به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابد؛ غربالگری و درمان باکتریوری ضروری است. در صورت بروز پیلونفریت، سلول‌های داسی شکل نسبت به اندوتوکسین باکتری‌ها بسیار حساس می‌شوند؛ این مسأله می‌تواند باعث تخریب سریع و قابل توجه گلبول‌های قرمز و همزمان سرکوب اریتروپوئز شود. پنومونی - خصوصاً پنومونی ناشی از استرپتوکوک پنومونه - شایع است. CDC واکسن‌های ذیل را در بیمارستان مبتلا به سلول‌های داسی شکل (و در تمام افراد فاقد طحال) توصیه می‌کند (Kim, ۲۰۱۶): واکسن چند ظرفیتی (پلی‌والان) پنوموکوک، واکسن هموفیلوس آنفلوانزا نوع B و واکسن مننگوکوک. رهنمودهای تجویز در جدول ۷-۹ آورده شده است.

عوارض ریوی اغلب رخ می‌دهند. سندرم حاد قفسه سینه با درد پلوریتیک قفسه سینه، تب، سرفه، ارتشاحات ریوی و هیپوکسمی و معمولاً همراه درد مفصلی و استخوانی مشخص می‌گردد (Vichinsky, ۲۰۰۰). علاوه بر علائم، رادیوگرافی نیز نشان دهنده یک ارتشاح جدید ریوی است. طیف عوامل مستعد کننده این سندرم شامل عفونت، آمبولی مغز استخوان، ترومبوآمبولی، و آتلکتازی است (Medoff, ۲۰۰۵). عفونت باکتریایی یا ویروسی حدود نیمی از موارد را موجب می‌شوند. هنگامی که سندرم حاد قفسه سینه ایجاد می‌شود، میانگین دوره بستری، ۱۰/۵ روز است. در ۱۵ درصد موارد نیاز به تهویه مکانیکی وجود دارد، و میزان مرگومیر حدود ۳ درصد می‌باشد (Gladwin, ۲۰۰۸). برخی توصیه می‌کنند که حداقل در بزرگسالان غیر باردار، جهت حذف "عامل محرک" سندرم‌های حاد قفسه سینه، از ترانسفوزیون ساده یا مبادله‌ای استفاده شود (Gladwin, ۲۰۰۸). Turner و همکاران وی (۲۰۰۹) با انجام یک مطالعه کوهورت بر روی بیماران غیرباردار گزارش نمودند که ترانسفوزیون مبادله‌ای هیچ مزیتی بر ترانسفوزیون ساده ندارد و نیز میزان مصرف خون در ترانسفوزیون مبادله‌ای چهار برابر ترانسفوزیون مبادله‌ای چهار برابر ترانسفوزیون ساده است.

زنان باردار مبتلا به آنمی سلول‌های داسی شکل معمولاً به علت هیپرتروپی بطن‌ها، دچار درجاتی از اختلال عملکرد قلب می‌باشند هیپرتانسیون مزمن این اختلال عملکرد را بدتر می‌کند (Gandhi, ۲۰۰۰). در دوران بارداری، وضعیت همودینامیک پایه - که با افزایش حجم خون و برون‌ده قلب مشخص می‌شود - تقویت می‌گردد (Veille, ۱۹۹۴). هرچند اکثر زنان، بارداری را بدون هیچ مشکلی تحمل می‌کنند، اما بروز برخی عوارض (مانند پره‌اکلامپسی شدید یا عفونت‌های خطرناک) ممکن است به نارسایی بطن‌ها منجر شود (Cunningham, ۱۹۸۶). نارسایی قلبی ناشی از هیپرتانسیون ریوی را نیز بایستی مد نظر قرار داد (Chakravarty, ۲۰۰۸).

Chakravarty و همکاران وی (۲۰۰۸) با بررسی ۴۲۵۲ مورد بارداری در زنان مبتلا به سندرم‌های سلول‌های داسی شکل نتیجه گرفتند که عوارض بارداری به نحو قابل توجهی در

مادری، عوارض ریوی، و مرگومیر پری‌ناتال می‌شود. شکی وجود ندارد که موربیدیت ناشی از ترانسفوزیون‌های مکرر قابل توجه است. حدود ۱۰ درصد از بیماران به دنبال ترانسفوزیون دچار واکنش‌های همولیتیک تأخیری می‌شوند و عفونت‌ها یکی از نگرانی‌های عمده هستند. Garratty (۱۹۹۷) با بررسی ۱۲ مطالعه مختلف نتیجه گرفتند به‌طور متوسط ۲۵ درصد از افراد مبتلا به بیماری سلول‌های داسی شکل که به‌طور مزمن تحت ترانسفوزیون قرار گرفته بودند، ایزوایمونیزه می‌باشند. در نهایت، ما در بیوپسی کبد این بیماران، شواهدی از اضافه‌بار آهن، هموکروماتوز ناشی از ترانسفوزیون یا هپاتیت مزمن مشاهده نکردیم (Yeomans, ۱۹۹۰).

به دلیل آنچه برخی مزایای جانبی می‌دانند، ترانسفوزیون روتین پروفیلاکتیک طی بارداری مورد بحث است (ACOG, ۲۰۱۳b). به دنبال آنالیز پایگاه داده‌ای Cochrane به نتایج مشابهی رسیده شد (ACOG, ۲۰۱۵; Okusayna, ۲۰۱۳). توافق عمومی بر این است که استفاده از آنها می‌بایست شخصی‌سازی شود.

ارزیابی سلامت جنین. به دلیل نرخ بالای بروز محدودیت رشد جنین و مرگ پری‌ناتال، ارزیابی سریان جنین ضروری است. طبق گزارش کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۵b)، شایسته است برنامه‌ای جهت ارزیابی سونوگرافیک سریال و تحت نظر قرار دادن جنین پیش از زایمان (antepartum) وجود داشته باشد. Anyaegbunam و همکاران وی (۱۹۹۱) گزارش کردند که در طول بحران‌های داسی شکل، NST^۱ غیر واکنشی شده و با بهبود بحران، NST مجدداً واکنشی می‌شود. ایشان به این نتیجه رسیدند که اثرات موقتی بحران سلول داسی، جریان خون نافی را کاهش نمی‌دهد.

وضع حمل و زایمان

درمان اساساً مشابه درمان زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی است (فصل ۴۹). زنان را بایستی در شرایطی راحت و آسوده نگه

بیماران همراهی می‌یابد. نرخ بستری شدن غیرزایمانی در زنان مبتلا به اختلالات داسی شدن ۶۳ درصد بود. نرخ بروز اختلالات هیپر تانسو ۱۹ درصد (۱/۸ برابر زنان شاهد)، محدودیت رشد جنین ۶ درصد (۲/۹ برابر زنان شاهد) و میزان ایمپل سزارین ۴۵ درصد (۱/۷ برابر زنان شاهد) بود.

ترانسفوزیون پروفیلاکتیک گلبول‌های قرمز. درمان ترانسفوزیون مزمن از سکتهمغزی در کودکان پر خطر جلوگیری می‌کند (DeBaun, ۲۰۱۴). بیشترین تأثیر ترانسفوزیون پروفیلاکتیک، بر روی عوارض مادر است (Benites, ۲۰۱۶). ما به دنبال انجام یک مطالعه آینده‌نگر ۱۰ ساله در بیمارستان پارکلند، ترانسفوزیون پروفیلاکتیک را برای تمام زنان باردار مبتلا به سندرم سلول‌های داسی شکل توصیه می‌نماییم. ترانسفوزیون گلبول‌های قرمز به گونه‌ای انجام می‌شود که در سراسر بارداری، هماتوکریت بالای ۲۵ درصد بوده و هموگلوبین S از ۶۰ درصد فراتر نرود (Cunningham, ۱۹۷۹). عوارض مادران به حداقل رسیده بود و سرکوب اریتروپوئز مشکل ساز نبود. در مطالعات بعد، این بیماران با زنان شاهی که خونی دریافت نکرده بودند مقایسه شدند. در گروه نخست، میزان بستری شدن و موربیدیت مادران به نحو قابل توجهی کمتر بود (Asma, ۲۰۱۵; Grossetti, ۲۰۰۹; Cunningham, ۱۹۸۳). با این حال، عوارض سوء پری‌ناتال هنوز شایع‌اند (Ngo^۲, ۲۰۱۰).

Koshy و همکاران وی (۱۹۸۸) طی یک کارآزمایی چند مرکزی، ۷۲ زن باردار مبتلا به بیماری سلول‌های داسی شکل را به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم کردند. گروه نخست تحت ترانسفوزیون پروفیلاکتیک قرار گرفته و زنان گروه دوم، تنها در صورت وجود اندیکاسیون تحت ترانسفوزیون قرار گرفتند. میزان بروز بحران‌های دردناک سلول‌های داسی شکل در گروه نخست به نحو قابل توجهی کمتر بود، اما پیامدهای پری‌ناتال در دو گروه مشابه بود. به دلیل مخاطرات ذاتی تزریق خون، محققان مزبور نتیجه گرفتند که ترانسفوزیون پروفیلاکتیک ضرورتی ندارد. Malinowski و همکاران (۲۰۱۵) در متاآنالیزی بر روی ۱۲ مطالعه به این نتیجه رسیدند که ترانسفورین موجب بهبود میزان بعضی پیامدهای نامطلوب مادری و نوزادی شامل مرگومیر

غیرطبیعی (S، C و D) باشد، آنگاه نگرانی‌هایی در مورد انتقال این صفات به نوزادان بوجود می‌آید. تشخیص پیش از تولد در فصل ۱۴ بحث شده است.

■ هموگلوبین C و C- β -تالاسمی

حدود ۲ درصد از آمریکاییان آفریقایی تبار برای هموگلوبین C، هتروزیگوت هستند، اما حتی در صورت هموزیگوت بودن این هموگلوبین بی‌آزار است (Nagel، ۲۰۰۳) و سبب بروز آنمی شدید یا پیامدهای نامطلوب بارداری نمی‌گردد. با این حال، زمانی که صفت C و صفت سلول‌های داسی شکل با هم به ارث برسند (هموگلوبین SC) مشکل‌ساز می‌شود.

بارداری در زنان مبتلا به بیماری هموگلوبین CC هموزیگوت یا تالاسمی - β - C با بیماری‌های نسبتاً خوش‌خیمی همراه است. در جدول ۳-۵۶ تجارب ما در بیمارستان پارکلند نمایش داده شده است (Maberry، ۱۹۹۰). به جز وجود نوعی آنمی خفیف تا متوسط، پیامد بارداری در زنان مبتلا، مشابه جمعیت مامایی عمومی است. در صورت بروز آنمی‌های شدید، بایستی کمبود آهن، کمبود اسید فولیک و سایر عوامل را مد نظر قرار داد. اندیکاسیون دارد.

■ هموگلوبین E

دومین واریانت شایع هموگلوبین در سراسر جهان، هموگلوبین E می‌باشد؛ با این حال، این نوع هموگلوبین در ایالات متحده ناشایع است. فرم هتروزیگوت صفت E در جنوب شرقی آسیا شایع است. Hurst و همکاران وی (۱۹۸۳) دریافتند که ۳۶ درصد از اهالی کامبوج و ۲۵ درصد از اهالی لائوس دارای صفت هموگلوبین E، شکل هموزیگوت هموگلوبین E یا هموگلوبین E به اضافه تالاسمی β هستند. در فرم هموزیگوت هموگلوبین E (هموگلوبین EE)، آنمی، هیپوکرومی و میکروسیتوز وجود نداشته یا خفیف می‌باشند. شمار اریتروسیت‌های تارگت نیز در صورت وجود، اندک است. Kemthong و همکاران (۲۰۱۶) مطالعه‌ای را بر روی ۱۰۷۳ زن و ۲۱۶۴ شاهد انجام داده و دریافتند که صفت هموگلوبین E موجب افزایش خطرات بارداری (به جز باکتریوری

داشت، اما باید از تجویز بیش از حد داروهای آرامبخش خودداری نمود بی‌حسی هدایت شده ایده‌آل است (Camous، ۲۰۰۸). خون سازگار بایستی در دسترس باشد. در زایمان‌های واژینال دشوار یا مواقعی که زایمان سزارین مد نظر است و هماتوکریت بیمار زیر ۲۰ درصد می‌باشد، ترانسفوزیون گلبول‌های قرمز متراکم ضرورت دارد. هیچ کنتراندیکاسیون برای زایمان طبیعی وجود ندارد و زایمان سزارین محدود به اندیکاسیون‌های مامایی است (Rogers، ۲۰۱۰).

پیشگیری از بارداری و عقیم‌سازی

بسیاری از پزشکان به دلیل عوارض جانبی بالقوه عروقی و ترومبوتیک استفاده از قرص‌های هورمونی ترکیبی را پیشنهاد نمی‌کنند. با این حال، با انجام یک بررسی سیستماتیک به این نتیجه رسیده شد که استفاده از آنها در زنان مبتلا به سندرم‌های داسی شکل، عوارض را افزایش نمی‌دهد (Haddad، ۲۰۱۲). CDC بیان کرده است که قرص، چسب و رینگ ضد بارداری و IUD مزایایی دارند که عمدتاً وزنه سنگین‌تری نسبت به خطرات تنوری یا ثابت شده دارند (Curtis، ۲۰۱۶).

■ صفت سلول‌های داسی شکل^۱

شیوع صفت سلول‌های داسی شکل در میان آمریکاییان آفریقایی تبار حدود ۸ درصد می‌باشد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد افراد ناقل گه‌گاه دچار هماچوری، نکروز پایلاری کلیه و هیپوستنوری^۲ (کاهش غلظت ادرار) می‌شوند (Tsaras، ۲۰۰۹). ما بر این عقیده‌ایم که صفت سلول‌های داسی شکل باعث افزایش بروز سقط، مرگ‌ومیر پری‌ناتال، وزن کم هنگام تولد و هیپرتانسیون ناشی از بارداری نمی‌شود؛ با این حال، این موضوع مورد مناقشه است (Pritchard، ۱۹۷۳؛ Tita، ۲۰۰۷؛ Tuck، ۱۹۸۳). شکی وجود ندارد که نرخ بروز باکتریوری بدون علامت و عفونت ادراری دو برابر می‌شود. به این ترتیب صفت سلول‌های داسی شکل را نباید براساس افزایش خطرات مادری، مانعی بر سر راه بارداری تلقی نمود.

اگر زنی دارای صفت سلول‌های داسی شکل بوده و همسر وی نیز ناقل صفت تالاسمی β یا یکی از هموگلوبین‌های

1- sickle cell trait

2- hyposthenuria

داسی شکل وجود دارند. اکثر این تست‌ها مبتنی بر DNA بوده و می‌توان آنها را بر روی نمونه‌های CVS یا نمونه‌های گرفته شده از مایع آمنیون انجام داد (ACOG، ۲۰۱۵). با آنالیز هدفمند جهش‌ها و نیز تکنیک‌های مبتنی بر PCR می‌توان ژن‌های جهش یافته کدکننده هموگلوبین S و سایر هموگلوبین‌ها غیرطبیعی را شناسایی نمود (فصل ۱۳).

سندرم‌های تالاسمی

صدها جهش برای ژن‌های کنترل‌کننده تولید هموگلوبین طبیعی توصیه شده‌اند. برخی از این جهش‌ها ساخت یک یا چند زنجیره پپتیدی گلوبین را مختل می‌کنند. سنتز گلوبین‌های غیرطبیعی باعث اریتروپوئز غیر مؤثر، همولیز و درجات متغیری از آنمی می‌شود (Benz، ۲۰۱۵). تالاسمی‌ها را براساس زنجیره معیوب گلوبین طبقه‌بندی می‌کنند. اشکال اصلی سندرم‌های تالاسمی باعث ناپایداری یا بروز اختلال در تولید زنجیره‌های پپتید α (تالاسمی α) یا زنجیره‌های پپتید β (تالاسمی β) می‌گردند. این حالات ممکن است ناشی از جهش‌های منطقه‌ای، حذف یا جابجایی در ژن گلوبین α یا غیر α باشند (Leung، ۲۰۱۲).

■ تالاسمی‌های آلفا

از آن جایی که چهار ژن مسئول سنتز α -گلوبین هستند، الگوی توارث تالاسمی α از تالاسمی β پیچیده‌تر است (Piel، ۲۰۱۴). ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌های احتمالی ناشی از این جهش‌ها در جدول ۴-۵۶ نشان داده شده‌اند. ارتباط نزدیکی بین شدت علائم بالینی و میزان اختلال در سنتز زنجیره‌های α -گلوبین وجود دارد. در اکثر جمعیت‌ها، "خوشه" ۱ یا لوکوس ژنی زنجیره‌های α -گلوبین، بر روی کروموزوم ۱۶ دو برابر می‌گردد. به این ترتیب ژنوتیپ نرمال سلول‌های دیپلوئید به صورت ۲/۲ بیان می‌شود. شاخص‌های α^+ -تالاسمی به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: α^0 -تالاسمی با حذف هر دو لوکوس از روی یکی از کروموزوم‌ها مشخص می‌شود ($-\alpha/\alpha$)، در حالی که α^+ -تالاسمی با حذف

| جدول ۳-۵۶ پیامدهای ۷۲ مورد حاملگی در زنان مبتلا به بیماری هموگلوبین CC و β -تالاسمی | | |
|---|------------------|--------------------|
| هموگلوبین CC | β -تالاسمی | |
| ۱۵ | ۵ | ژن (تعداد) |
| ۴۹ | ۲۳ | ژن‌های (تعداد) |
| ۲۷(۲۱-۳۳) | ۳۰(۲۸-۳۳) | هماتوکریت (محدوده) |
| | | وزن هنگام تولد (g) |
| ۲۹۹۰ | ۲۹۶۰ | متوسط |
| ۱۱۴۵-۴۷۷۰ | ۲۳۲۰-۳۹۸۰ | محدوده |
| ۱ | ۲ | مرکز میر پری ناتال |
| ۴۲ | ۲۰ | نوزادان زنده |

بدون علامت) نمی‌شود. بر عکس، تالاسمی هتروزیگوت $E-\beta$ ، به عنوان علت شایع آنمی شدید کودکی در جنوب شرقی آسیا مطرح است (DeLoughery، ۲۰۱۴). Luewan و همکاران وی (۲۰۰۹) با انجام یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر بر روی ۵۴ بارداری تک‌قلویی دریافتند که خطر زایمان پره‌ترم و محدودیت رشد جنین در زنان مبتلا حدود سه برابر افزایش می‌یابد. روشن نیست که آیا بیماری هموگلوبین SE نیز به اندازه بیماری هموگلوبین SC یا $S-\beta$ -تالاسمی بر روی بارداری تأثیر سوء دارد یا خیر.

■ هموگلوبینوپاتی در نوزادان

با الکتروفورز خون بندناف می‌توان نوزادان مبتلا به اشکال هموزیگوت بیماری‌های SS، SC و CC را به دقت در بدو تولد شناسایی نمود. کارگروه سرویس‌های پیش‌گیرانه ایالات متحده توصیه می‌کند که تمام نوزادان از نظر بیماری سلول‌های داسی شکل مورد ارزیابی قرار گیرند (Lin، ۲۰۰۷). در اکثر ایالت‌ها انجام این غربالگری از لحاظ قانونی اجباری است. و به طور روتین انجام می‌شود (فصل ۳۲).

■ تشخیص پره‌ناتال

تست‌های بسیاری جهت تشخیص پره‌ناتال بیماری سلول‌های

جدول ۴-۵۶. ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌های سندرم‌های α - تالاسمی

| ژنوتیپ | ژنوتیپ | فنوتیپ |
|--|-----------------------------|--|
| طبیعی | $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ | طبیعی |
| | $\alpha/\alpha\alpha$ | طبیعی؛ حامل خاموش |
| | $\alpha\alpha/\alpha$ | |
| α^+ - تالاسمی هموزیگوت ^a | α/α | α - تالاسمی مینور - آنمی هیپوکروم |
| α^0 - تالاسمی هموزیگوت ^b | $-\alpha/\alpha\alpha$ | میکروسیتی خفیف |
| هتروزیگوت مرکب α^0/α^+ | $-\alpha/\alpha$ | HbH (β_4) با آنمی همولیتیک متوسط تا شدید |
| α - تالاسمی هموزیگوت | $-/-$ | بیماری هموگلوبین بارت (HbBart)، هیدروپس فتالیس |

a: در آمریکایی‌های آفریقایی تبار شایع‌تر است.

b: در آمریکایی‌های آسیایی تبار شایع‌تر است.

نشده است. این امر بدین خاطر است که آسیایی تبارها معمولاً α^0 - تالاسمی مینور هستند و هر دو ژن حذف شده اغلب مربوط به یک کروموزوم می‌باشند ($-\alpha/\alpha$), در حالی که سیاه‌پوستان عموماً دچار α^+ - تالاسمی مینور هستند؛ در این حالت، یک ژن از هر کروموزوم حذف شده است (α/α).

تشخیص β - تالاسمی مینور و همچنین α - تالاسمی مازور را می‌توان از طریق آنالیز DNA با استفاده از تکنیک ملکولی انجام داد (Piel, ۲۰۱۴). تشخیص جنینی هموگلوبین بارت با استفاده از الکتروفورز موئینه‌ای و تکنیک‌های HPLC تشریح گردیده است (Sirichotiyakul, ۲۰۰۹؛ Srivorakun, ۲۰۰۹). بررسی ژنتیکی مولکولی HBA1 و HBA2 ۹۰ درصد موارد حذف و ۱۰ درصد جهش‌های نقطه‌ای را در افراد مبتلا شناسایی می‌کنند (Galanello, ۲۰۱۱b).

بارداری

جوانب مامایی مهم برخی از سندرم‌های α - تالاسمی به تعداد ژن‌های حذف شده در هر زن بستگی دارند. وضعیت ناقل خاموش با حذف یک ژن هیچ عواقبی در بر ندارد. حذف دو ژن از

یک لوکوس از یک آلل (هتروزیگوت α/α) یا حذف یک لوکوس از هر یک از آلل‌های آللی (هموزیگوت α/α) مشخص می‌گردد.

تالاسمی α دارای دو فنوتیپ اصلی است. حذف هر چهار ژن مربوط به زنجیره‌های α - گلوبین ($-/-$) باعث α - تالاسمی هموزیگوت می‌شود. از آنجایی که هموگلوبین جنینی (F) حاوی زنجیره‌های α می‌باشد، جنین نیز درگیر می‌گردد. در صورتی که هیچ‌یک از چهار ژن بیان نشوند، هیچ زنجیره α - گلوبینی نیز تولید نخواهد شد و در عوض، هموگلوبین بارت^۱ (γ_4) و هموگلوبین H (β_4) به صورت تترامرهای غیرطبیعی شکل خواهند گرفت (فصل ۷).

فراوانی

فراوانی نسبی α - تالاسمی مینور، بیماری هموگلوبین H و بیماری هموگلوبین بارت به نحو قابل توجهی بین گروه‌های نژادی مختلف متفاوت است. تمام این واریانت‌ها در آسیایی تبارها شایع‌اند. در نژادهای آفریقایی نیز هر چند α - تالاسمی مینور در قریب به ۲ درصد از افراد مشاهده می‌شود، اما بیماری هموگلوبین H نادر بوده و بیماری هموگلوبین بارت نیز گزارش

هفته‌های ۱۲ تا ۱۳ بارداری می‌توان برای شناسایی جنین‌های مبتلا استفاده کرد (Lam, ۱۹۹۹; Zhen, ۲۰۱۵). ارزیابی سونوگرافیک اندکس عملکرد میوکارد (اندکس Ta) در نیمه اول بارداری، بررسی شده است. تغییرات نشان‌دهنده هیدروپس در جنین‌های مبتلا دیده می‌شوند (Luewan, ۲۰۱۳). آنمی شدید را می‌توان با استفاده از ولوسیتومتری داپلر شریان مغزی میانی تشخیص داد. پیوند سلوهای خون‌ساز برای درمان در مطالعات توصیف شده است (Galanello, ۲۰۱۱a).

■ تالاسمی‌های بتا

این اختلالات ناشی از بروز اختلال در تولید زنجیره‌های β -گلوبین یا ناپایداری زنجیره‌های α هستند. ژن‌هایی که کنترل سنتز بتا - گلوبین را رمزگذاری می‌کنند در "خوشه" ژنی $\delta\beta$ که در کروموزوم ۱۱ قرار دارد، واقع هستند (فصل ۷). تاکنون بیش از ۱۵۰ جهش نقطه‌ای در ژن β -گلوبین شناسایی شده‌اند (Weatherall, ۲۰۱۰). در تالاسمی بتا تولید زنجیره‌های β کاهش یافته و وجود تعداد زیادی زنجیره α زمینه را برای آسیب غشای سلولی فراهم می‌کند. سایر اشکال تالاسمی بتا ناشی از ناپایداری زنجیره‌های α هستند (Kihm, ۲۰۰۲).

صفت هتروزیگوت، β -تالاسمی مینور است و افرادی که به طور شایع دیده می‌شوند سطوح افزایش‌یافته‌ای از هموگلوبین A_2 دارند. این هموگلوبین از دو زنجیره α -گلوبین و دو زنجیره δ -گلوبین تشکیل شده است و غلظت آن معمولاً بیشتر از $3/5$ درصد است. هموگلوبین F (متشکل از دو زنجیره α -گلوبین و دو زنجیره γ -گلوبین) نیز غلظت افزایش‌یافته بیش از ۲ درصد دارد. برخی از بیماران مبتلا به بتاتالاسمی مینور هتروزیگوت آنمی ندارند و سایرین آنمی خفیف تا متوسطی دارند که با هیپوکرومی و میکروسیتوز مشخص می‌شود.

بتاتالاسمی هموزیگوت که بتاتالاسمی ماژور یا آنمی کولی نیز نامیده می‌شود، اختلالی جدی و اغلب کشنده است. همولیز آنمی شدید وجود دارد. بسیاری از بیماران به تزریق خون وابسته می‌شوند. اضافه‌بار متعاقب آهن به همراه افزایش غیرطبیعی بازجذب آهن از دستگاه گوارش سبب بروز هموکروماتوز می‌شود که در بسیاری از موارد کشنده است. برای درمان بتا تالاسمی

چهار ژن مزبور منجر به α -تالاسمی مینور می‌شود که با آنمی میکروسیتیک هیپوکرومیک بسیار خفیف تا متوسط خود را نشان می‌دهد. این وضعیت ممکن است ناشی از صفات α^0 -تالاسمی یا α^+ -تالاسمی بروز نماید. به این ترتیب ژنوتیپ فرد ممکن است به صورت $\alpha\alpha$ - یا $\alpha\alpha$ - باشد؛ افتراق این دو از یکدیگر، تنها با آنالیز DNA امکان‌پذیر است (Piel, ۲۰۱۴). به جز آنمی خفیف، هیچ ناهنجاری بالینی دیگری با α -تالاسمی مینور همراه نیست و معمولاً عوارض مادری ندارد (Hanprasertpong, ۲۰۱۳). α -تالاسمی مینور اغلب ناشناخته باقی می‌ماند. هموگلوبین بارت در بنو تولد وجود دارد، اما به تدریج سطح آن افت می‌کند؛ با این حال، به موازات کاهش سطح هموگلوبین بارت، هموگلوبین H جایگزین آن نمی‌گردد. گلبول‌های قرمز، هیپوکروم و میکروسیتیک هستند؛ غلظت هموگلوبین گلبول‌های قرمز طبیعی بوده یا اندکی کاهش یافته است.

بیماری هموگلوبین H (β_4) ناشی از وضعیت هتروزیگوت مرکب α^0 -تالاسمی و α^+ -تالاسمی به همراه حذف سه ژن از چهار ژن آلفا ($\alpha^- / -$) است. وجود تنها یک ژن α -گلوبین عملکردی به ازای هر ژنوم دیپلوئید سبب می‌شود نوزاد گلبول‌های قرمز غیرطبیعی حاوی مخلوطی از هموگلوبین بارت (γ_4)، هموگلوبین H (β_4) و هموگلوبین A داشته باشد. نوزاد طبیعی به نظر می‌رسد اما از آنجایی که بیشتر مقادیر هموگلوبین بارت توسط هموگلوبین H جایگزین می‌شوند، پس از مدت کوتاهی دچار آنمی همولیتیک می‌شود. شدت آنمی متوسط تا شدید است و معمولاً طی بارداری تشدید می‌شود.

به ارث رسیدن چهار ژن غیرطبیعی آلفا سبب ایجاد α -تالاسمی هموزیگوت و غلبه تولید هموگلوبین بارت می‌شود که میل ترکیبی بسیار زیادی به اکسیژن دارد. این حالت با حیات مغایرت دارد و مرده‌زایی ناشی از این وضعیت هموزیگوت در جنوب شرقی آسیا شایع‌تر است. Hsieh و همکاران (۱۹۸۹) گزارش نمودند که نمونه خون به دست آمده از طریق نمونه بند ناف از ۲۰ جنین دچار هیدروپس حاوی ۶۵ تا ۹۸ درصد هموگلوبین بارت بوده است. این جنین‌ها یا مرده به دنیا می‌آیند و یا به زودی پس از تولد فوت می‌کنند.

از بررسی سونوگرافیک نسبت کاردیوتوراسیک جنین در

ماژور، از پیوند سلول بنیادی استفاده شده است (Jagannath، ۲۰۱۴). شکل هتروزیگوتی از بتاتالاسمی که از نظر بالینی به صورت تالاسمی اینترمدیا تظاهر می‌کند سبب ایجاد درجات متوسط آنمی می‌شود.

بارداری

در طول بارداری، زنانی که مبتلا به بتا تالاسمی مینور هستند، ممکن است آنمی خفیف داشته باشند (Charoenboon، ۲۰۱۶). مکمل‌های آهن و فولات تجویز می‌شود. در برخی از زنان، آنمی تشدید می‌شود چرا که افزایش حجم طبیعی پلاسما ممکن است به همراه اریتروپوئز نسبتاً غیرطبیعی رخ دهد.

پیش از تکوین روش‌های تزریق خون و درمان شلاته کردن آهن، تالاسمی ماژور و برخی از انواع شدید دیگر طی بارداری دیده نمی‌شوند. با این درمان ۶۳ مورد حاملگی بدون عوارض جدی گزارش شده‌اند (Aessopos، ۱۹۹۹؛ Daskalakis، ۱۹۹۸). در صورتی که عملکرد قلبی مادر طبیعی باشد، حاملگی بلامانع است. تزریق خون طی بارداری انجام می‌شود تا غلظت هموگلوبین در حد 10 g/dL حفظ شود. این امر در همراهی با نظارت رشد جنین انجام می‌شود (ACOG، ۲۰۱۵؛ Sheiner، ۲۰۰۴).

تشخیص پیش از تولد

از آنجایی که بتاتالاسمی ماژور در اثر جهش‌های متعددی رخ می‌دهد، تشخیص پیش از تولد دشوار است. آنالیز هدف‌دار جهش می‌تواند به صورت فردی انجام شود که نیازمند شناسایی جهش خانوادگی از قبل است. این کار توسط CVS و روش‌های دیگری که در فصل ۱۴ بحث شده‌اند انجام می‌شود. بررسی غیرتهاجمی اسیدهای نوکلئیک در گردش جنین در پلاسمای مادر برای تشخیص بتاتالاسمی توصیف شده است (Xiong، ۲۰۱۵؛ Leung، ۲۰۱۲).

اختلالات پلاکتی

■ ترومبوسیتوپنی

اختلالات متعدد پلاکتی ممکن است پیش از بارداری، به طور*

هم‌زمان با بارداری رخ دهند و یا بارداری سبب ایجاد آنها شود. ترومبوسیتوپنی که به صورت شمارش پلاکتی کمتر از $150,000/\mu\text{L}$ تعریف می‌شود در حدود ۱۰ درصد از زنان باردار رخ می‌دهد (ACOG، ۲۰۱۶c). در میان این موارد، ۷۵ درصد ناشی از ترومبوسیتوپنی بارداری هستند، در حالی که ۲۵ درصد در اثر علل مختلف دیگری رخ می‌دهند. علت شایع دیگر سندرم HELLP می‌باشد. ترومبوسیتوپنی ممکن است ارثی یا ایدیوپاتیک، حاد و مزمن، و اولیه یا در اثر بیماری‌های دیگر باشد. مثال‌هایی در جدول ۵-۵۶ نمایش داده شده است.

ترومبوسیتوپنی بارداری

Burrows و Kelton (۱۹۹۳) با بررسی ۱۵۴۷۱ زن باردار به این نتیجه رسیدند که شمارش پلاکتی $6/6$ درصد از آنها زیر $150,000/\mu\text{L}$ و شمارش پلاکتی $1/2$ از زنان زیر $100,000/\mu\text{L}$ است. محققان نامبرده گزارش نمودند که حدود ۷۵ درصد از ۱۰۲۷ زنی که شمارش پلاکتی آنها زیر $150,000/\mu\text{L}$ بود دچار واریانت نرمال ترومبوسیتوپنی incidental بودند. از مابقی افراد، ۲۱ درصد دچار اختلالات هیپرتانسیو بارداری و ۴ درصد دچار نوعی اختلال ایمونولوژیک بودند. در شمارش پلاکتی کمتر از $80,000/\text{mL}$ می‌بایست بررسی از نظر علل دیگری غیر از ترومبوسیتوپنی incidental یا بارداری که معمولاً شمارش پلاکتی کمتر از $50,000/\mu\text{L}$ دارند صورت گیرد (Gernsheimer، ۲۰۱۳). در بارداری طبیعی ممکن است کاهش فیزیولوژیک در غلظت پلاکت‌ها رخ دهد. این وضعیت در سه ماهه سوم دیده می‌شود و ناشی از ترقیق خون است. با این حال، افزایش توده طحالی که در جریان بارداری طبیعی دیده می‌شود نیز نقش دارد (Maymon، ۲۰۰۶). اکثر شواهد نشان می‌دهند که نیمه عمر پلاکتی در بارداری طبیعی تغییری نمی‌کند (Kenny، ۲۰۱۵).

ترومبوسیتوپنی‌های ارثی

سندرم برنارد-سولیر^۱ که با فقدان یکی از گلیکوپروتئین‌های غشای پلاکت (GPIIb/IX) مشخص می‌شود، سب بروز اختلالات شدید می‌شود. فعالیت آنتی‌بادی‌های مادر بر علیه

1- Bernard-Soulier syndrome

زایمان، ۳۴ مورد ترومبوسیتوپنی نوزادی، و دو مورد مرگ جنینی گزارش گردید (Hussein, ۲۰۱۳).

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی

این اختلال که پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدئوپاتیک (ITP) نیز خوانده می‌شود، عموماً ناشی از فعالیت مجموعه‌ای از آنتی‌بادی‌های IgG بر علیه یک یا چند گلیکوپروتئین پلاکتی است (Konkle, ۲۰۱۵). پلاکت‌های پوشیده از آنتی‌بادی به طور زود هنگام در سیستم رتیکواندوتلیال (خصوصاً طحال) تخریب می‌گردند. این اختلال احتمالاً ناشی از اتوآنتی‌بادی‌های تولید شده علیه ایمونوگلوبولین‌های پلاکتی نظیر PAIgG, PAIgM, PAIgA است، اما اثبات نشده است. ITP در بزرگسالان یک بیماری مزمن است که ندرتاً به طور خودبه‌خودی بهبود پیدا می‌کند.

همان‌طور که در جدول ۵-۵ آورده شده است، به نظر می‌رسد که اشکال ثانویه ترومبوسیتوپنی مزمن با موارد زیر در ارتباط باشند: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، لنفوم، لوسمی و بیماری‌های سیستمیک متعدد. به عنوان نمونه، آزمون‌های سِرولوژیک لوپوس در ۲ درصد از بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مثبت هستند؛ گاه سطح آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولپین در بیماران بالاست. احتمالاً ۱۰ درصد از بیماران HIV- مثبت دچار ترومبوسیتوپنی هستند (Scaradavou, ۲۰۰۲).

تشخیص و درمان. تنها شمار اندکی از بزرگسالان مبتلا به ITP اولیه به‌طور خودبه‌خود بهبود می‌یابند؛ در صورت عدم بهبود، شمارش پلاکتی در محدوده ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰/ μ L است (George, ۲۰۱۴). هیچ شاهد غیرقابل انکاری وجود ندارد که بارداری خطر عود را در زنان مبتلا به ITP افزایش می‌دهد و یا ترومبوسیتوپنی را در زنان مبتلا به بیماری فعال تشدید می‌کند. با این حال، غیرطبیعی نیست که زنانی که چندین سال در حالت خاموشی بالینی بوده‌اند طی بارداری دچار ترومبوسیتوپنی راجعه

جدول ۵-۵. بعضی علل ترومبوسیتوپنی در بارداری

| |
|---------------------------------------|
| ترومبوسیتوپنی بارداری - ۷۵ درصد |
| پره‌کلاسی و سندرم‌های HELLP - ۲۰ درصد |
| اختلالات انعقادی مادرانی - DIC, MTP |
| پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمنی |
| لوپوس اریتماتوی سیستمیک و APAS |
| عفونت‌ها - ویروسی و سندرم سپسیس |
| داروها |
| آنتی‌های همولیتیک |
| میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک |
| بدخیمی‌ها |

آنتی‌ژن GPIIb/IX می‌تواند باعث ترومبوسیتوپنی جنینی آلوایمیون شود (Fujimori, ۱۹۹۹). در یک مرور سیستماتیک بر روی ۳۰ بارداری در ۱۸ زن، میزان خونریزی اولیه پس از زایمان ۳۳ درصد گزارش شد و نیمی از زنان دچار خونریزی نیازمند تزریق خون بودند (Peitsidis, ۲۰۱۰). هم‌چنین ۶ مورد ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادی و دو مرگ پری‌ناتال گزارش شده بود. به علت احتمال بروز خونریزی‌های تهدید کننده حیات، پایش دقیق بیماران در سراسر بارداری و ۶ هفته پس از زایمان ضروری است (Prabu, ۲۰۰۶).

Chatwani و همکاران وی (۱۹۹۲) یک زن مبتلا به آنومالی می-هگلین^۱ (نوعی بیماری اتوزومی غالب با ترومبوسیتوپنی، پلاکت‌های درشت، و انکلوژیون‌های لکوسیتی) را گزارش کردند که نوزاد وی مبتلا نبود. آنومالی می-هگلین با ترومبوسیتوپنی، پلاکت‌های غول پیکر و انکلوژیون‌های لکوسیتی مشخص می‌شود. Urato و Repke (۱۹۹۸) نیز یک زن مبتلا به آنومالی می-هگلین را گزارش کردند که به صورت وازینال زایمان نموده بود. با آن که شمارش پلاکتی این بیمار ۱۶۰۰۰/ μ L بود، اما وی دچار خونریزی شدید نگردیده بود. نوزاد این فرد، مبتلا به آنومالی بود، اما وی نیز علی‌رغم شمارش پلاکتی ۳۵۰۰۰/ μ L دچار خونریزی نشد. در یک مرور جامع ۲۶ مطالعه شامل ۷۵ بارداری در ۴۰ زن، چهار مورد خونریزی بعد از

1- May-Hegglin anomaly

شوند. هیپراستروژنمی به عنوان علت مطرح شده است، با این حال ممکن است ناشی از نظارت دقیق بیماران باشد.

اگر شمارش پلاکتی کمتر از $30,000/\mu L$ تا $50,000/\mu L$ باشد، می‌بایست درمان مدنظر قرار گیرد (کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶c) درمان اولیه شامل IVIG یا کورتیکواستروئیدهاست (Neunert, ۲۰۱۱). پردنیزون با دوز 1mg/kg روزانه تجویز می‌شود تا فعالیت فاکتوریت سیستم مونوسیت - ماکروفاژ طحال را سرکوب کند. تجویز IVIG با دوز کلی 2g/kg طی ۲ تا ۵ روز نیز معمولاً مؤثر است.

در زنان بارداری که پاسخ به کورتیکواستروئید یا درمان با IVIG نمی‌دهند، اسپلنکتومی باز یا لاپاروسکوپی می‌تواند مؤثر باشد. در اواخر بارداری، انجام جراحی از نظر تکنیکی دشوار است و ممکن است زایمان سزارین برای مواجهه لازم باشد. معمولاً پس از ۱ تا ۳ روز بهبودی رخ می‌دهد که اوج آن در روز هشتم است. مصرف داروهای سیتوتوکسیک در طول بارداری ممنوع است، چرا که تراتوژنیک هستند. با این حال آزاتیوپرین و ریتوکسیماب که در بیماران غیرباردار مبتلا به ITP استفاده می‌شوند، در اختلالات دیگری در جریان بارداری مورد استفاده قرار می‌گیرند. نهایتاً، آگونیست ترومبوپوئیتین *romiplostim* پاسخ بیماران را بهبود بخشیده است (Decrooq, ۲۰۱۴; Imbach, ۲۰۱۱; Kuter, ۲۰۱۰).

آثار جنینی و نوزادی. عوارض بارداری که در اثر ITP رخ می‌دهد، عبارتند از مرده‌زایی، از دست دادن جنین، و تولد پیش از موعد (Wyszynski, ۲۰۱۶). آنتی‌بادی‌های IgG مرتبط با پلاکت‌ها از جفت عبور نموده و ممکن است باعث بروز ترومبوسیتوپنی در جنین-نوزاد شوند. گاه جنین به دنبال خونریزی جان خود را از دست می‌دهد (Webert, ۲۰۰۳). در جنین‌های شدیداً ترومبوسیتوپنیک، خطر خونریزی‌های داخل جمجمه‌ای طی زایمان و وضع حمل افزایش می‌یابد. خوشبختانه این پدیده شایع نیست. Payne و همکاران وی (۱۹۹۷) گزارش‌هایی که پیرامون ابتلای زنان باردار به ITP از سال ۱۹۷۳ منتشر شده بود را بررسی نمودند. از ۶۰۱ نوزاد مورد بررسی، ۱۲ درصد دچار ترومبوسیتوپنی شدید (شمارش پلاکتی زیر

$50,000/\mu L$) بودند. شش نوزاد دچار خونریزی داخل جمجمه‌ای شده بودند؛ از این ۶ نفر، شمارش پلاکتی اولیه در سه نفر بالای $50,000/\mu L$ بود. نتایج این مطالعه با مطالعه‌ای که بر روی ۱۲۷ بارداری در زنان مبتلا به ITP انجام شده بود و ۱۰ تا ۱۵ درصد نوزادان دچار ITP گذرا بودند هم‌خوانی دارد (Koyama, ۲۰۱۲). همه پژوهشگران اتفاق نظر دارند که همبستگی زیادی بین شمارش پلاکتی مادر و جنین وجود ندارد (George, ۲۰۰۹; Hachisuga, ۲۰۱۴). به همین خاطر تلاش شده است تا ارتباطی بین سطح IgG-آنتی‌بادی پلاکتی آزاد مادر، سطح آنتی‌بادی مرتبط با پلاکت و شمارش پلاکتی جنین پیدا شود. بین این متغیرها نیز ارتباط اندکی برقرار است.

پژوهشگران رابطه بین علت ترومبوسیتوپنی مادر و خطر ترومبوسیتوپنی جنین را نیز مورد بررسی قرار داده‌اند. چهار علت مورد بررسی عبارتند از: ترومبوسیتوپنی بارداری، ترومبوسیتوپنی وابسته به فشارخون بالا، ITP و ترومبوسیتوپنی ایزوایمیون. Burrows و Kelton (۱۹۹۳) با بررسی ۱۵۹۳۲ نوزاد گزارش کردند که شمارش پلاکتی خون بندناف در ۱۹ نوزاد ($0/12$ درصد) زیر $50,000/\mu L$ است. از بین تمام این بارداری‌ها، تنها یک نفر از ۷۵۶ زن مبتلا به ترومبوسیتوپنی بارداری دارای نوزادی مبتلا بود. از ۱۴۱۴ زن هیپرتانسیو مبتلا به ترومبوسیتوپنی، پنج نفر دارای نوزادی مبتلا به ترومبوسیتوپنی بودند. برعکس، از ۴۶ زن باردار مبتلا به ITP، چهار نفر دارای نوزادی مبتلا به ترومبوسیتوپنی بودند. سرانجام، ترومبوسیتوپنی ایزوایمیون با ترومبوسیتوپنی شدید جنین همراه بود؛ در این موارد، شمارش پلاکتی خون بندناف زیر $20,000/\mu L$ بود. از این جنین‌ها، یک نفر جان خود را از دست داد و دو نفر دیگر نیز دچار خونریزی داخل جمجمه‌ای شدند.

تشخیص ترومبوسیتوپنی جنینی. از آنجایی که نمونه‌گیری مستقیم خون جنین ضروری است. هیچ آزمون آزمایشگاهی یا ویژگی بالینی که بتواند به دقت شمارش پلاکتی جنین را پیشگویی کند وجود ندارد. از آنجایی که نمونه‌گیری مستقیم خون جنین ضروری است Scott و همکاران وی (۱۹۸۳) نمونه خون پوست سر جنین را طی بارداری به دست آوردند و

ترومبوسیتوز معمولاً علامت‌دار نیست، اما امکان بروز ترومبوزهای شریانی و وریدی وجود دارد (Rabinerson, ۲۰۰۷؛ Randi, ۲۰۱۴). موارد فوق می‌بایست از سندرم پلاکت چسبده که با ترومبوز ارتباط دارد افتراق داده شوند (Rac, ۲۰۱۱).

بارداری طبیعی در زنانی که متوسط شمارش پلاکتی آنها بیشتر از ۱/۲۵ میلیون در میکرولیتر بود گزارش شده است (Beard, ۱۹۹۱؛ Randi, ۱۹۹۴). سایرین نتایج نامطلوب‌تری را گزارش کرده‌اند. Niittyvuopio و همکاران وی (۲۰۰۴) با بررسی ۴۰ مورد بارداری در ۱۶ زن مبتلا به ترومبوسیتومی اولیه گزارش نمودند که تقریباً نیمی از حاملگی‌ها با عوارضی همچون سقط خودبه‌خود، مرگ جنین و پره‌اکلامپسی همراه بودند. اخیراً Gangat و همکاران وی (۲۰۰۹) تجربیات مربوط به ۶۳ مورد حاملگی را در ۳۶ زن مراجعه کننده به Mayo Clinic منتشر نمودند. یک‌سوم از بارداری‌ها با سقط خودبه‌خود همراه بودند سایر عوارض بارداری شایع نبودند (Gangat, ۲۰۰۹). در این مطالعه مشاهده‌ای، درمان با آسپیرین خطر سقط را در مقایسه با زنان درمان نشده به طور قابل توجهی کاهش داد (۱ درصد در مقابل ۷۵ درصد).

درمانی که در دوران بارداری پیشنهاد می‌شود شامل آسپیرین، هپارین با وزن مولکولی پایین و اینترفرون α است (Finazzi, ۲۰۱۲). Delage و همکاران وی (۱۹۹۶) با بررسی ۱۱ مورد که در دوران بارداری از اینترفرون α استفاده شده بود، پیامدهای موفقیت‌آمیزی را گزارش نمودند. آنها همچنین زنی را گزارش کردند که در اواسط بارداری، شمارش پلاکتی وی به ۲/۳ میلیون در هر میکرولیتر رسیده و دچار کوری گذرا شده بود.

■ میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک

در میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک شامل پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) و سندرم همولیتیک اورمیک (HUS) تقریباً همیشه درجاتی از ترومبوسیتوپنی دیده می‌شود؛ با این وجود، حالت مذکور به عنوان یک اختلال پلاکتی

توصیه کردند چنانچه شمارش پلاکتی زیر $50,000/\mu L$ بود، زایمان سزارین انجام گیرد. Daffos و همکاران وی (۱۹۸۵) مدتها گزارش نمودند که نرخ بروز عوارض به دنبال نمونه‌برداری پرکوتانتوس از خون بندناف (PUBS) جهت اندازه‌گیری شمار پلاکت‌ها بالاست (فصل ۱۴). بالعکس، Berry و همکاران وی (۱۹۹۷) هیچ عارضه‌ای را گزارش نکردند، اما دریافتند که ارزش پیشگویی منفی این روش بالاست. Payne و همکاران وی (۱۹۹۷) نتایج ۶ پژوهش را که در آنها نمونه‌گیری از خون جنین جهت تخمین شمارش پلاکتی انجام شده بود را خلاصه کردند. از ۱۹۵ نوزاد مورد بررسی، ۷ درصد دچار ترومبوسیتوپنی شدید (شمارش پلاکتی زیر $50,000/\mu L$) بودند؛ با این حال، عوارض خطرناک کوردوستتر تنها در ۴/۶ درصد از نوزادان گزارش گردید. به دلیل پایین بودن احتمال موربیدیت و ترومبوسیتوپنی شدید، اندازه‌گیری شمار پلاکت‌های جنین و زایمان سزارین در زنان مبتلا به ITP توصیه نمی‌شود (Neunert, ۲۰۱۱).

ترومبوسیتوپنی آلوایمیون. ناهمگونی بین آنتی‌ژن‌های پلاکتی مادر و جنین می‌تواند سبب افزایش تولید آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی در بدن مادر شود. این نوع آلوایمونیزاسیون پلاکتی، مشابه آلوایمونیزاسیون ناشی از آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز است (فصل ۱۵).

■ ترومبوسیتوز

ترومبوسیتوز که ترومبوسیتمی نیز خوانده می‌شود زمانی به کار می‌رود که شمارش پلاکتی به‌طور پیوسته بالای $450,000/\mu L$ باشد. علل شایع ترومبوسیتوز ثانویه یا واکنشی^۱ عبارتند از: کمبود آهن، عفونت، بیماری‌های التهابی و تومورهای بدخیم (Deutsch, ۲۰۱۳). در اختلالات ثانویه، شمارش پلاکتی به ندرت از $800,000/\mu L$ فراتر می‌رود؛ پیش‌آگهی به بیماری زمینه‌ای بستگی دارد. از سوی دیگر، ترومبوسیتوز اولیه^۲ نوعی اختلال میلوپرولیفراتیو بوده و مسئول بیشتر مواردی است که شمارش پلاکتی از ۱ میلیون در هر میکرولیتر فراتر می‌رود. این بیماری یک اختلال کلونال است که اغلب ناشی از بروز یک جهش اکتسابی در ژن *JAK2* است (Konkle, ۲۰۱۵).

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک با ترومبوسیتوپنی، همولیز ناشی از قطعه قطعه شدن گلبول‌های قرمز و اختلال کارکرد اعضای مختلف مشخص می‌شوند. علائم عصبی در ۵۰ درصد موارد رخ می‌دهند و عبارتند از سردرد، تغییر سطح هوشیاری، تشنج، تب یا سکته مغزی. از آنجایی که درگیری کلیوی شایع است، افتراق TTP و HUS از نظر بالینی دشوار است. نارسایی کلیه در جریان HUS شدیدتر است و در نیمی از موارد نیازمند دیالیز است.

ترومبوسیتوپنی معمولاً شدید است. خوشبختانه حتی در شمارش‌های بسیار پایین پلاکت نیز خونریزی شدید خودبه‌خود ناشایع است. همولیز میکروآنژیوپاتیک با کم‌خونی متوسط تا شدید همراه بوده و اغلب ترانسفوزیون ضروری است. در گستره خون محیطی، شیزوسیتوز و قطعه قطعه شدن اریتروسیت‌ها مشهور است. شمارش رتیکولوسیتی بالا بوده و گلبول‌های قرمز هسته‌دار به وفور دیده می‌شوند. سطح LDH بالاست و غلظت هاپتوگلوبین کاهش می‌یابد. کواگولوپاتی مصرفی هرچند شایع است، اما معمولاً خفیف بوده و از نظر بالینی فاقد اهمیت است.

درمان

اساس درمان، پلاسمافرز با جایگزینی پلاسما منجمد تازه است. تعویض پلاسما، عوامل مهارکننده را برداشته و آنزیم ADAMTS-13 را جایگزین می‌کند (George, ۲۰۱۴; Michael, ۲۰۰۹). درمان با کاپالیزوماب (ایمونوگلوبولین ضد -vWF)، تعامل بین مولتی‌مرهای بسیار بزرگ vWF و پلاکت‌ها را مهار می‌کند (Peyandi, ۲۰۱۶). این اقدام سبب بهبود قابل توجه پیامدهای این سندرم که در گذشته کشنده بودند شده است. در آنمی‌های تهدیدکننده حیات، ترانسفوزیون گلبول‌های قرمز ضروری است. معمولاً تا هنگامی که پلاکت به بالای $150,000/\mu L$ برسد، درمان ادامه می‌یابد. علاوه بر این، ممکن است عوارض طولانی‌مدت مانند اختلال کلیوی دیده شوند (Dashe, ۱۹۹۸; Vesely, ۲۰۱۵). در درمان HUS وابسته به بارداری (که با واسطه کمپلمان ایجاد می‌شود)، با استفاده از اکولیزوماب (آنتی‌بادی

اولیه به اثبات نرسیده است. نرخ بروز سالانه این سندرم ۲ تا ۶ مورد به ازای هر یک میلیون نفر است (Miller, ۲۰۰۴). همانندی‌های میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک با سندرم HELLP، نشان از زمینه‌های مامایی آنها دارد (George, ۲۰۱۴).

سبب‌شناسی و بیماری‌زایی

احتمالاً علل مختلفی برای یافته‌های متغیر این سندرم‌ها وجود دارد. از لحاظ بالینی، سندرم‌های فوق اغلب در بزرگسالان غیرقابل افتراق هستند. گمان می‌رود که پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (ITP) ناشی از کمبود یا آنتی‌بادی نوعی پروتئاز پاک‌کننده فاکتور فون ویلبراند (ADAMTS-13) در پلاسما باشد (Ganesan, ۲۰۱۱; Sadler, ۲۰۱۰). از سوی دیگر سندرم اورمیک همولیتیک (HUS) معمولاً به دنبال آسیب اندوتلیال ناشی از عفونت‌های ویروسی یا باکتریایی ایجاد می‌شود و عمدتاً در کودکان رخ می‌دهد (Ardissino, ۲۰۱۳; George, ۲۰۱۴).

تجمعات پلاکتی داخل عروقی با تحریک آبشاری از وقایع، به نارسایی اعضای انتهایی^۱ منجر می‌شوند. هر چند سلول‌های اندوتلیال نیز فعال شده و آسیب می‌بینند، اما هنوز علّی یا معلولی بودن این پدیده روشن نیست. در فرم فعال TTP، سطح مولتی‌مرهای بیش از حد بزرگ فاکتور فون ویلبراند افزایش می‌یابد. ژن ADAMTS13، پروتئاز مشتق از اندوتلیوم که سبب تجزیه فاکتور فون ویلبراند (vWF) می‌شود را کد می‌کند. نقایص این ژن سبب بروز تظاهرات بالینی متعددی از میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک می‌شود (Camilleri, ۲۰۰۷; Moake, ۲۰۰۲, ۲۰۰۴). در حالتی دیگر، آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه ADAMTS-13 فعالیت آن در تجزیه مولتی‌مرهای vWF را طی حمله حاد خنثی می‌کنند. نتیجه، تشکیل ریزترومبوزهای ماده هیالین متشکل از پلاکت‌ها و مقادیر کوچک فیبرین است که درون آرتریول‌ها و مویرگ‌ها تشکیل می‌شوند. این تجمعات هنگامی که از نظر تعداد و اندازه کافی باشند سبب ایسکمی یا انفارکتوس احشای مختلف می‌شوند.

جدول ۶-۵۶. برخی عوامل افتراق دهنده سندرم HELLP از میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک^a

| سندرم HELLP | میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک | |
|------------------------------|------------------------------|------------|
| ترومبوسیتوپنی | خفیف/متوسط | متوسط/شدید |
| همولیز | خفیف | شدید |
| میکروآنژیوپاتیک (شیستوسیتوز) | | |
| کمبود ADAMTS 13 | خفیف/متوسط | شدید |
| DIC | خفیف | خفیف |
| ترانس آمینیت (ALT, AST) | متوسط/شدید | ندارد/خفیف |
| درمان | زایمان | پلاسمافرز |

a شامل پورپوری ترومبوسیتوپیک ترومبوتیک (TTP) و سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)

HELLP: همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی و پلاکت‌های پایین؛ DIC: انعقاد داخل عروقی منتشر

دچار عود بیماری شدند. George (۲۰۰۹) تنها ۵ مورد عود TTP را در ۳۶ بارداری بعدی گزارش نمود. با این حال، احتمال پره‌اکلاپسی در این زنان افزایش می‌یابد (Jiang, ۲۰۱۴).

به جز در مواردی که مطمئنیم تشخیص یکی از سندم‌های میکروآنژیوپاتیک ترومبوتیک (به استثنای پره‌اکلاپسی شدید) است، ارزیابی پاسخ فرد به ختم بارداری پیش از شروع پلاسمافرز و تعویض پلاسما، تجویز دوزهای بسیار بالای گلوکوکورتیکواستروئیدها و سایر درمان‌ها ضروری است. متأسفانه به خاطر بیاورید که اندازه‌گیری فعالیت آنزیم ADAMTS-13 و تفسیر آن در همراهی با سندرم HELLP دشوار است (Franchini, ۲۰۰۷). در صورت همراه شدن همولیز و ترومبوسیتوپنی با پره‌اکلاپسی-اکلاپسی، پلاسمافرز اندیکاسیون ندارد.

طی دو دهه اخیر و این بیماری در گذشته در نیمی از مادران

میکروآنژیوپاتی انسانی ضد C5 انجام می‌شود (Ardissino, ۲۰۱۳؛ Canigral, ۲۰۱۴؛ Fakhouri, ۲۰۱۶).

بارداری

همان‌طور که در قسمت ضمیمه نشان داده شده است روشن شده است که فعالیت آنزیم ADAMTS-13 در دوران بارداری نزدیک به ۵۰ درصد کاهش می‌یابد (Sanchez-Luceros, ۲۰۰۴). سطح این آنزیم در جریان سندرم پره‌اکلاپسی بیشتر نیز کاهش پیدا می‌کند. حداقل از باب نظری، این پدیده با عقایدی که در رابطه با شایع‌تر بودن TTP در زنان باردار رواج دارند، سازگار است. Dashe و همکاران وی (۱۹۹۸) در یک بازه زمانی ۲۵ ساله، با بررسی ۲۷۵۰۰۰ زن باردار مراجعه کننده به بیمارستان پارکلند، ۱۱ مورد از این سندرم‌ها را شناسایی نموده و بدین ترتیب فراوانی سندرم‌های مزبور را ۱ در ۲۵۰۰۰ گزارش نمود.

احتمالاً میزان بروز بالاتر گزارش شده توسط سایرین ناشی از در نظر گرفتن زنان مبتلا به پره‌اکلاپسی شدید و اکلاپسی (Hsu, ۱۹۹۵؛ Magann, ۱۹۹۴). اختلافاتی وجود دارند که اجازه رسیدن به تشخیص درست را می‌دهند (جدول ۶-۵۶). به طور مثال یکی از ویژگی‌های ثابت میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک، همولیز متوسط تا شدید است که به ندرت در پره‌اکلاپسی (و حتی در سندرم HELLP) شدید است (فصل ۴۰). هرچند در میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک، ریز ترومبوزهای هیالینی در داخل کبد رسوب می‌کنند، اما نکروز سلول‌های کبدی و افزایش سطح سرمی آمینوترانسفرازهای کبدی - که از ویژگی‌های پره‌اکلاپسی است - دیده نمی‌شود (Ganesan, ۲۰۱۱؛ Sadler, ۲۰۱۰). از همه مهم‌تر این که اگرچه در زنان مبتلا به سندرم HELLP، وضع حمل جهت درمان پره‌اکلاپسی ضروری است، اما شواهدی وجود ندارد که نشان دهد زایمان باعث بهبود میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک می‌گردد (Dashe, ۱۹۹۸؛ Letsky, ۲۰۰۰). سرانجام، سندرم‌های میکروآنژیوپاتیک معمولاً راجعه بوده و به حاملگی ارتباطی ندارند. به عنوان مثال، Dashe و همکاران وی (۱۹۹۸) با تحت نظر قرار دادن ۱۱ زن باردار مبتلا به سندرم‌های میکروآنژیوپاتیک دریافتند که ۷ نفر از آنها، چه زمانی که باردار نبودند و چه در سه ماهه نخست بارداری بعدی

پروتئین باشند که انعقاد را کنترل می‌کند. به عنوان نمونه، هر دو نوع هموفیلی ممکن است نقص داشته باشند. این بیماری‌ها به سطح پلاسمایی فاکتور بستگی دارند و به انواع خفیف (سطح فاکتور ۶ تا ۳۰ درصد)، متوسط (سطح فاکتور ۲ تا ۵ درصد) یا شدید (سطح فاکتور کمتر از ۱ درصد) تقسیم‌بندی می‌شوند (Arruda, ۲۰۱۵).

هموفیلی A نوعی بیمار وابسته به X مغلوب است که با کمبود شدید فاکتور ضد هموفیلی جزء کوچک (factor VIII) مشخص می‌گردد. این بیماری در زنان - به نسبت مردان - نادر است. زنان هتروزیگوت مسئول انتقال بیماری محسوب می‌شوند. هرچند سطح فاکتور VIII در زنان هتروزیگوت کاهش می‌یابد اما تقریباً همیشه حالت هموزیگوت، لازمه بروز هموفیلی A می‌باشد. در مواردی نادر به نظر می‌رسد که در پی یک جهش ژنی جدید، زنان به‌طور خودبه‌خود دچار هموفیلی می‌گردند. هموفیلی A اکتسابی مرتبط با بارداری ناشی از آنتی‌بادی‌ها در اثر ایجاد خونریزی، موربیدیت شدید به همراه دارد (Tengborn, ۲۰۱۲). ویژگی‌های بالینی و ژنتیکی کمبود شدید فاکتور IX (هموفیلی B یا بیماری کریسمس) مشابه هموفیلی A هستند.

بارداری

در هموفیلی، میزان خطر خونریزی مامایی تا حد قابل توجهی تحت تأثیر سطح سرمی فاکتور VIII یا فاکتور IX می‌باشد. در ناقلین مؤنث انتظار می‌رود که فعالیت فاکتور به‌طور متوسط حدود ۵۰ درصد باشد. به علت لیونیزاسیون^۱ فعالیت فاکتور در یک طیف قرار می‌گیرد (Letsky, ۲۰۰۰). چنانچه سطح فاکتور به زیر ۱۰ تا ۲۰ درصد برسد، احتمال خونریزی وجود دارد. در صورتی که سطح فاکتور نزدیک به صفر شود، خطر به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. با این حال، بارداری تا حدودی اثر محافظتی دارد، چرا که هر دو فاکتور انعقادی مذکور طی بارداری طبیعی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابند (به قسمت ضمیمه رجوع کنید). درمان با دسموپرسین نیز سبب تحریک آزاد شدن فاکتور VIII می‌شود. با اجتناب از پارگی، به حداقل رسانیدن استفاده از آهی‌زیوتومی و به حداکثر رسانیدن انقباضات رحم پس از زایمان

کشنده بود، اما با تکوین این روش‌های درمانی به موازات بهبود بقای بیماران غیرباردار در پی استفاده از پلاسمافرز و تعویض پلاسما، میزان بقای مادران نیز با این درمان‌ها به‌طور چشمگیری بهبود می‌یابد (Dashe, ۱۹۹۸). Egerman و همکاران وی (۱۹۹۶) این درمان‌ها را در ۱۱ بیمار باردار بررسی نمودند؛ آنها به دو مورد مرگ مادری و سه مورد مرگ جنینی اشاره کردند. Hurt و همکاران (۲۰۱۳) گزارش نمودند که TTP مسئول ۱ درصد مرگ‌های مادران در بریتانیا بین سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۸ بوده است.

پیش‌آگهی طولانی مدت

زنان باردار مبتلا به میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک، در درازمدت در معرض عوارض جدی هستند (Egerman, ۱۹۹۶). در بیمارستان پارکلند Dashe و همکاران وی (۱۹۹۸) بیماران را به مدت ۹ سال تحت نظر قرار دادند. در این مدت، عوارض زیر مشاهده گردید: عودهای مکرر؛ اختلالات کلیوی نیازمند دیالیز، پیوند یا هر دو؛ هیپرتانسیون شدید؛ و بیماری‌های عفونی منتقل شونده از راه ترانسفوزیون. در این مطالعه، دو زن با فاصله زیادی از بارداری جان خود را از دست دادند (یک نفر در پی عوارض ناشی از دیالیز و دیگری به دنبال انتقال عفونت HIV از راه ترانسفوزیون خون یا پلاسما).

در بیماران غیربارداری که از TTP رهایی می‌یابند، یک سری اختلالات شناختی پایدار و نیز ناتوانی‌های جسمی مشاهده می‌گردد (Kennedy, ۲۰۰۹؛ Lewis, ۲۰۰۹). همان‌طور که در فصل ۴۰ بحث شد، این اختلالات شناختی به‌طور فریبنده‌ای مشابه اختلالاتی هستند که سال‌ها بعد در زنان مبتلا به اکلامپسی دیده می‌شوند. Aukes (۲۰۰۹، ۲۰۱۲) و Wiegman (۲۰۱۳) و همکاران آنها از هلند اختلالات شناختی و بینایی را چندین سال پس از حمله اکلامپسی ثبت کرده‌اند.

اختلالات انعقادی ارثی

■ هموفیلی‌های A و B

خونریزی‌های زایمانی ممکن است ندرتاً ناشی از نقص ارثی در

خونریزی‌های شدید، طولانی‌مدت و مکرری است که حدود یک هفته پس از زایمانی ظاهراً بدون عارضه شروع می‌شوند (Gibson, ۲۰۱۶). aPTT^۱ به‌طور چشمگیری طولانی می‌شود. درمان شامل موارد زیر است: ترانسفوزیون مکرر پلازما یا خون کامل؛ دوزهای بسیار بالای کرایوپرسیپیتیت؛ حجم بالایی از مخلوط فاکتورهای انعقادی فعال (از جمله فاکتور VIII خونی)؛ درمان سرکوب کننده دستگاه ایمنی؛ و به عمل آوردن مساعی لازم در اقدامات جراحی مختلف، بویژه هیستریکتومی و کورتاژ. در ۷۵ درصد بیماران که دارای این مهارکننده‌ها هستند، فاکتور VII فعال نوترکیب (NovoSeven) خونریزی را متوقف می‌کند (Arruda, ۲۰۱۵؛ Gibson, ۲۰۱۶).

■ بیماری فون ویلبراند

از لحاظ بالینی، بیماری فون ویلبراند (vWD)، گروهی ناهمگون از حداقل ۲۰ اختلال مختلف است که همگی باعث مختل شدن عملکرد پلاکت‌ها و کمپلکس فاکتور VIII می‌شوند. این ناهنجاری‌ها شایع‌ترین اختلالات ارثی خونریزی دهنده هستند و شیوع آنها به ۱ تا ۲ درصد می‌رسد (Arruda, ۲۰۱۵؛ Pacheco, ۲۰۱۰). بیشتر واریان‌های فون ویلبراند به صورت صفات اتوزومی غالب به ارث می‌رسند. از این میان می‌توان به انواع I و II اشاره کرد که شایع‌ترین واریان‌ها هستند. به‌ویژه نوع I که مسئول ۷۵ درصد واریان‌های بیماری فون ویلبراند است. نوع III که شدیدترین واریان به شمار می‌رود، از لحاظ فنوتیپی مغلوب است. با این که اکثر موارد فون ویلبراند اکتسابی بعد از ۵۰ سالگی رخ می‌دهد، مواردی نیز در زنان باردار گزارش شده است (Lipkind, ۲۰۰۵).

پاتوژنز

فاکتور فون ویلبراند مجموعه‌ای از گلیکوپروتئین‌های مولتی‌مری پلاسمایی بزرگ است که بخشی از کمپلکس فاکتور VIII را تشکیل می‌دهند. فاکتور فون ویلبراند (vWF) برای چسبندگی طبیعی پلاکت‌ها به کلاژن زیر اندوتلیال و تشکیل

می‌توان از بروز خطرات بیشتر جلوگیری کرد. می‌بایست از انجام زایمان طبیعی اجتناب شود.

تجارب منتشر شده اندکی در رابطه با زنان مبتلا به عوارض هموفیلی طی بارداری وجود دارد. Kadir و همکاران (۱۹۹۷) گزارش کردند که ۲۰ درصد افراد ناقل خونریزی پس از زایمان داشتند که در دو مورد ماسیو بود. Guy و همکاران (۱۹۹۲) پنج بارداری را در زنان مبتلا به هموفیلی B بررسی کردند و در همگی پیامدها مطلوب بود. آنها توصیه کردند در صورتی که سطح فاکتور زیر ۱۰ درصد باشد، فاکتور IX تجویز شود. دیده شده است که مصرف دسموپرسین در موارد خاصی عوارض ناشی از خونریزی مامایی را کاهش داده است (Trigg, ۲۰۱۲).

اگر جنین مذکر مبتلا به هموفیلی باشد، خطر خونریزی پس از زایمان در نوزاد افزایش می‌یابد، خصوصاً در صورت انجام ختنه.

وراثت

در صورت ابتلای مادر به هموفیلی A یا B، همه پسران وی دچار هموفیلی بوده و تمام دختران وی نیز ناقل بیماری خواهند بود. در صورت ناقل بودن مادر، نیمی از پسران وی بیماری را به ارث برده و نیمی از دختران وی نیز ناقل خواهند بود. در برخی خانواده‌ها، تشخیص پره‌ناتال هموفیلی از طریق بیوپسی از پرزهای کوریونی (CVS) صورت می‌گیرد (فصل ۱۴). تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی برای هموفیلی توسط Lavery (۲۰۰۹) مرور شده است.

مهارکننده‌های فاکتور VIII یا IX

به ندرت آنتی‌بادی‌هایی به صورت اکتسابی بر علیه فاکتور VIII یا IX تولید می‌شوند که می‌توانند منجر به خونریزی‌های تهدیدکننده حیات گردند. احتمال تولید این آنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به هموفیلی A یا B - که پیش‌تر تحت درمان با فاکتور VIII یا IX قرار گرفته‌اند - بیشتر است. احتمال ایجاد این آنتی‌بادی‌ها در کسانی که مبتلا به هموفیلی نیستند بسیار اندک است. این پدیده به ندرت ممکن است در دوره نفاس نیز دیده شود (Santoro, ۲۰۰۹). در این موارد ویژگی بالینی غالب،

1- activated partial thromboplastin time

رفتن ویروس HIV حرارت دیده‌اند. Lubetsky و همکاران وی (۱۹۹۹) انفوزیون مداوم Hemate-P را در زنی طی زایمان واژینال تشریح نمودند. طبق نظر Chi و همکاران وی (۲۰۰۹) در مواردی که اختلالات انعقادی اصلاح شده و عوامل هموستاتیک به‌طور پروفیلاکتیک تجویز شده باشند، می‌توان با خیال راحت از آنالژی هدایتی^۵ استفاده نمود.

پیش‌آگهی بارداری در زنان مبتلا به بیماری فون ویلبراند عموماً خوب است، اما حدود ۵۰ درصد از افراد دچار خونریزی‌های پس از زایمان (postpartum) می‌شوند. Conti و همکاران وی (۱۹۸۶) با بررسی ۳۸ بیمار دریافتند که یک چهارم از آنها به دنبال سقط، زایمان یا در دوره نفاس دچار خونریزی شده بودند. Kadir و همکاران وی (۱۹۹۸) تجربیات خود را در رابطه با ۸۴ مورد حاملگی گزارش کردند. آنها نرخ بروز خونریزی را بلافاصله پس از زایمان ۲۰ درصد گزارش نمودند. ۲۰ درصد دیگر از زنان نیز دچار خونریزی دیررس پس از زایمان شدند. خونریزی بیشتر در زنانی مشاهده شد که درمان نشده بودند و سطح vWF در آنها پایین بود. هیچ‌یک از زنانی که در حول‌وحوش زایمان تحت درمان قرار گرفته بودند، دچار خونریزی نگردید. اخیراً، Stoof و همکاران (۲۰۱۵)، ۱۸۵ وضع‌حمل را در ۱۵۴ بیمار مبتلا بررسی کرده و دریافتند که احتمال خونریزی بعد از زایمان در وضع‌حمل‌هایی که سطوح فاکتور پایین‌تری دارند، بیشتر است.

وراثت

هرچند بیشتر بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند دچار واریان‌های هتروزیگوت بوده و اختلال خونریزی دهنده در آنها خفیف است، اما این بیماری می‌تواند گاه شدید باشد. بدیهی است زمانی که هر دو والد، مبتلا به این بیماری باشند، فرزند هموزیگوت آنها دچار یک اختلال خونریزی دهنده خطرناک خواهد شد. بیوپسی از پرزهای کوریونی همراه با آنالیز DNA جهت شناسایی ژن‌های از دست رفته تشریح شده است. برخی

بلاک هموستاتیک اولیه در محل آسیب عروقی خونی ضروری است. همچنین این فاکتور، نقشی عمده را در پایداری ویزگی انعقادی فاکتور VII بازی می‌کند. فاکتور ضد هموفیلی یا فاکتور VIII (نوعی گلیکوپروتئین که در کبد ساخته می‌شود) جزء پیش‌انعقادی^۱ محسوب می‌شود. از سوی دیگر پیش‌ساز فون ویلبراند - که هم در پلاکت‌ها وجود دارد و هم در پلاسما - توسط اندوتلیوم و مگاکاریوسیت‌ها ساخته می‌شود. آنتی ژن فاکتور فون ویلبراند (vWF:Ag) همان شاخصی است که در روش‌های ایمنی‌سنجی^۲ مورد سنجش قرار می‌گیرد.

تظاهرات بالینی

بیماران علامت‌دار معمولاً با کبودی آسان خونریزی از بینی، خونریزی مخاطی و خونریزی بیش از حد به دنبال تروما (از جمله جراحی) تظاهر می‌نمایند. ویژگی‌های آزمایشگاهی این بیماری نیز عبارتند از: طولانی شدن زمان خونریزی^۳، طولانی شدن PTT^۴، کاهش سطح آنتی ژن vWF، کاهش فعالیت ایمونولوژیک فاکتور VIII و کاهش فعالیت آن در پیشبرد انعقاد و ناتوانی پلاکت‌های پلاسمایی فرد مبتلا در واکنش به محرک‌های مختلف.

بارداری

طی یک بارداری طبیعی، سطح فاکتور VIII و نیز آنتی ژن vWF به نحو چشمگیری در پلاسمای مادر افزایش می‌یابد (به بخش ضمیمه مراجعه کنید). به همین خاطر، در زنان باردار مبتلا به vWD اغلب سطح فعالیت انعقادی فاکتور VIII و همچنین سطح آنتی ژن vWF به حدود طبیعی باز می‌گردد؛ با این حال زمان خونریزی (BT) ممکن است همچنان طولانی بماند. در مواردی که سطح فعالیت فاکتور VIII بسیار پایین بوده یا خونریزی وجود دارد، درمان توصیه می‌شود. انفوزیون دسموپرسین می‌تواند به‌طور گذرا باعث افزایش سطح فاکتور VIII و vWF شود (Kujovich, ۲۰۰۵; Arruda, ۲۰۱۵). در خونریزی‌های شدید، ۱۵ تا ۲۰ واحد (یا کیسه) کرایوپرسیپیتیت هر ۱۲ ساعت تجویز می‌گردد. می‌توان از کنسانتره‌های فاکتور VIII نیز استفاده کرد؛ این کنسانتره‌ها حاوی مولتی‌مرهای بزرگ vWF (Alfanate, Hemate-P) هستند. کنسانتره‌ها بسیار خالص بوده و جهت از بین

1- procoagulant
3- bleeding time
5- conduction analgesia

2- immunoassay
4- partial thromboplastin time

را سبب می‌شود. این بیماری بیشترین شیوع را در یهودیان اشکنازی دارد؛ کمبود فاکتور XI به ندرت در دوران بارداری مشاهده می‌گردد. Musclow و همکاران وی (۱۹۸۷) ۴۱ مورد حاملگی را در ۱۷ زن مبتلا به کمبود فاکتور XI مورد بررسی قرار دادند؛ هیچ‌یک از بیماران به ترانسفوزیون نیازمند نشدند. پژوهشگران نامبرده، همچنین زنی را گزارش کردند که در ۳۹ هفتگی دچار همارتروز خودبه‌خودی شد. Myers و همکاران وی (۲۰۰۷) نیز ۱۰۵ مورد حاملگی را در ۳۳ زن مبتلا بررسی نمودند. در ۷۰ درصد موارد، هیچ عارضه‌ای در طول بارداری و زایمان روی نداد. این پژوهشگران توصیه کردند که در صورت انجام زایمان سزارین، فرد تحت درمان با کنسانتره فاکتور XI قرار گیرد؛ همچنین پژوهشگران نامبرده توصیه کردند تا زمانی که فاکتور XI تجویز نشده است، از آنالژی اپیدورال استفاده نشود. Martin-Salces و همکاران (۲۰۱۰) در بررسی‌های خود به این نتیجه رسیدند که بین سطح فاکتور XI و بروز خونریزی در زنان مبتلا به کمبود شدید این فاکتور، همبستگی ضعیفی وجود دارد. Wiewel-Verschueren و همکاران (۲۰۱۵) مرور جامعی را بر روی ۲۷ مطالعه و ۳۷۲ زن انجام دادند و گزارش کردند که ۱۸ درصد این افراد خونریزی پس از زایمان داشتند.

کمبود فاکتور XII نیز نوعی اختلال اتوزومی مغلوب است که به ندرت در دوران بارداری مشاهده می‌گردد. در بیماران غیرباردار مبتلا به این بیماری خطر بروز ترومبومبولی افزایش می‌یابد. Lao و همکاران وی (۱۹۹۱) یک زن باردار مبتلا به کمبود فاکتور XII را گزارش نمودند که در هفته ۲۶ بارداری دچار دکولمان جفت شد.

کمبود فاکتور XIII نوعی اختلال اتوزومی مغلوب است که می‌تواند با بروز خونریزی داخل جمجمه‌ای در مادر همراه باشد (Letsky, ۲۰۰۰). Kadir و همکاران وی (۲۰۰۹) در بررسی‌های خود دریافتند که خطر سقط مکرر و دکولمان جفت در این بیماران افزایش می‌یابد. همچنین گزارش شده است که کمبود این فاکتور سبب خونریزی بند ناف می‌شود (Odame, ۲۰۱۴). درمان شامل تجویز پلاسمای منجمد تازه است. Naderi و همکاران (۲۰۱۲)، ۱۷ بارداری موفق را در زنانی که به صورت هفتگی تحت پروفیلاکسی با کنسانتره FXIII قرار داشتند گزارش نمودند.

صاحب نظران توصیه می‌کنند که در صورت ابتلای مادر به فرم شدید بیماری، جهت پرهیز از وارد شدن تروما به جنین احتمالاً مبتلا، از زایمان سزارین استفاده شود.

■ سایر کمبودهای ارثی فاکتورهای انعقادی

به‌طور کلی در دوران بارداری، فعالیت بیشتر فاکتورهای انعقادی در پلاسمای مادر افزایش می‌یابد (به بخش ضمیمه مراجعه کنید). کمبود فاکتور VII نوعی اختلال نادر اتوزومی مغلوب است. در حالت طبیعی، سطح فاکتور VII در طول بارداری افزایش می‌یابد؛ در زنان مبتلا به کمبود فاکتور VII، این افزایش می‌تواند بسیار خفیف باشد (Fadel, ۱۹۸۹). در یک بررسی سیستماتیک بر روی ۹۴ زایمان، انجام پروفیلاکسی با فاکتور VIIa نوترکیب و یا عدم انجام آن هیچ تفاوتی در میزان خونریزی پس از زایمان ایجاد نمی‌کرد (Baumann Kreuziger, ۲۰۱۳).

کمبود فاکتور X یا فاکتور Stuart-Prower نوعی اختلال نادر است که به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. در حالت طبیعی سطح فاکتور X در دوران بارداری حدود ۵۰ درصد افزایش می‌یابد. Konje و همکاران وی (۱۹۹۴) زنی را گزارش نمودند که سطح فعالیت فاکتور X در وی ۲ درصد بود؛ پس از تجویز پروفیلاکتیک فاکتور X مشتق از پلازما، سطح پلاسمایی فاکتور X در این زن به ۳۷ درصد رسید. با این حال، این بیمار در حین زایمان دچار دکولمان جفت گردید. Bofill و همکاران وی (۱۹۹۶) به زنی که سطح فعالیت فاکتور X در وی زیر ۱ درصد بود در حین زایمان پلاسمای تازه منجمد تزریق کردند. این زن به‌طور خودبه‌خود بدون بروز هیچ‌گونه حادثه‌ای زایمان نمود. Beksaç و همکاران وی (۲۰۱۰) زنی را که دچار کمبود شدید فاکتور X بود، با تجویز پروفیلاکتیک کنسانتره کمپلکس پروترومبین به‌طور موفقیت‌آمیز اداره نمودند. Nance و همکاران (۲۰۱۲)، طی گزارشی بر روی ۲۴ بارداری دریافتند که در ۱۸ مورد نوزاد سالم به دنیا آمد.

کمبود فاکتور XI (پیش درآمد ترومبوپلاستین پلاسمایی) اختلالی است که به صورت صفتی اتوزومی به ارث می‌رسد؛ کمبود فاکتور XI در افراد هموزیگوت به صورت اختلالی شدید بروز می‌نماید، اما در افراد هتروزیگوت تنها اختلالی خفیف

(۲۰۰۹) ۱۳ زن مبتلا به کمبود فاکتور XI را مورد بررسی قرار دادند. ۹ نفر از ۱۱ زنانی که تحت آنالژی نوراکسیال (neuraxial) قرار گرفته بودند دچار هیچ عارضه‌ای نشدند؛ در این پژوهش آنالژی نوراکسیال تنها زمانی انجام گرفت که برای بیماران پلاسمای تازه منجمد تجویز شد تا aPTT آنها اصلاح گردد.

ترومبوفیلی‌ها

پروتئین‌های تنظیمی متعدد مهمی از انعقاد جلوگیری می‌کنند. به‌طور طبیعی برخی پروتئین‌های آنتی‌ترومبیک در نقاطی استراتژیک از آبشار انعقادی فعالیت نموده و موجب می‌شوند که خون، سیالیت خود را در شرایط طبیعی حفظ کند. کمبود ارثی این پروتئین‌های مهاری، ناشی از وقوع جهش در ژن‌هایی است که بر کنترل آنها تأثیر دارند. از آنجایی که این اختلالات گاه با ترومبوآمبولی‌های راجعه همراه هستند، آنها را روی هم‌رفته ترومبوفیلی می‌نامند. از آنجایی که این اختلالات گاه با ترومبوآمبولی همراه هستند، همگی به تفصیل در فصل ۵۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند و اخیراً توسط کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷b) مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

منابع

- Acasopos A, Karabatsos F, Farmakis D, et al: Pregnancy in patients with well-treated β -thalassemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 180:360, 1999
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hemoglobinopathies in pregnancy. Practice Bulletin No. 78, January 2007, Reaffirmed 2015
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Neural tube defects. Practice Bulletin No. 44, July 2003, Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetrics and Gynecologists: Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin No. 162, May 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thrombocytopenia in pregnancy. Practice Bulletin No. 166, September 2016c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Anemia in pregnancy. Practice Bulletin No. 95, July 2008, Reaffirmed 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138, September 2013, Reaffirmed 2017b
- Ameyapbunam A, Morel MI, Merkatz IR: Antepartum fetal surveillance tests during sickle cell crisis. *Am J Obstet Gynecol* 165:1081, 1991
- Andriano G, Ossola MW, Baffero GM, et al: Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 122(2):487, 2013
- Aruda VR, High KA: Coagulation disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2015
- Azma S, Kozanoglu I, Tarim E, et al: Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. *Transfusion* 55(1):36, 2015
- Aster RH, Bougie DW: Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 357:580, 2007
- Ataga LJ, Kutlar A, Kanter J, et al: Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 376:1796, 2017
- Aulkes AM, de Groot JC, Aarnoudse JG, et al: Brain lesions several years after eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 200:504.e1, 2009

1- thrombin-clottable protein level

2- regional block

اختلالات فیبرینوزن (چه کیفی و چه کمی) نیز می‌توانند سبب اختلال در انعقاد شوند. اختلالات با وراثت اتوزومال معمولاً سبب تشکیل فیبرینوزن با عملکرد مختل می‌شوند که به آن دیس‌فیبرینوزمی اطلاق می‌شود. (Edwards, ۲۰۰۰). هیپوفیبرینوزمی خانوادگی (و گاه آفیرینوزمی)، اختلالات نادری هستند که به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند. گاه هر دو حالت روی می‌دهد که هیپودیسی‌فیبرینوزمی خوانده می‌شود (Deering, ۲۰۰۳). تجارب ما نشان می‌دهند که هیپوفیبرینوزمی نوعی اختلال اتوزومی غالب هتروزیگوت است. اغلب سطح پروتئین لخته شونده با ترومبین^۱ در بیماران غیرباردار بین ۸۰-۱۱۰ mg/dL است؛ این میزان در حاملگی‌های طبیعی حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد افزایش می‌یابد. آن دسته از عوارض بارداری که موجب هیپوفیبرینوزمی اکتسابی می‌شوند (مانند دکولمان جفت)، در افراد مبتلا به کمبود فیبرینوزن شایع‌ترند. Trehan و Fergusson (۱۹۹۱) و Funai (۱۹۹۷) و همکاران در دو زن که در آنها انفوزیون پلازما یا فیبرینوزن در سراسر بارداری به صورت هفتگی یا هر دو هفته یک‌بار انجام شده بود، پیامدهای موفقیت‌آمیزی را گزارش نمودند.

آنالژی هدایتی در اختلالات خونریزی دهنده

بیشتر اختلالات خونریزی دهنده خطرناک طبعاً مانعی بر سر راه تزریق در فضای اپیدورال یا زیر عنکبوتیه جهت آنالژی زایمانی هستند. چنانچه اختلال خونریزی دهنده - چه به‌طور خودبه‌خود یا به دنبال درمان - تحت کنترل باشد، می‌توان روش‌های نامبرده را نیز مد نظر قرار داد. Chi و همکاران وی (۲۰۰۹) پیامدهای حین زایمان را در ۸۰ مورد حاملگی در ۶۳ زن مبتلا به اختلالات خونریزی دهنده ارثی بررسی نمودند. این اختلالات عبارت بودند از: کمبود فاکتور XI، ناقلین هموفیلی، بیماری فون ویلبراند، اختلالات پلاکتی، کمبود فاکتور XI، VII یا X. در ۴۱ نفر، از بلوک ناحیه‌ای^۲ استفاده شد؛ اختلال عملکرد هموستاتیک در ۳۵ نفر از این ۴۱ نفر به‌طور خودبه‌خود طبیعی گشت. و بقیه نیز به‌طور پروفیلاکتیک از راه جایگزینی فاکتورها درمان گردیدند. این پژوهشگران هیچ عارضه‌ای نامعمولی را مشاهده نکردند؛ آنها نتیجه گرفتند که این درمان‌ها بی‌خطرند. Singh و همکاران وی

فصل ۵۷



@khu_medical دیابت قندی



انواع دیابت

دیابت پیش از بارداری

تشخیص

تأثیرات بر روی جنین

تأثیرات بر روی مادر

درمان دیابت در دوران بارداری

دیابت بارداری

غربالگری و تشخیص

تأثیرات بر جنین و مادر

درمان

انسولین، این میزان کاهش فوق‌العاده‌ای داشته است، دیابت بارز و دیابت بارداری، از عوارض ناگوار بارداری هستند.

براساس آمارهای مراکز کنترل و پیشگیری بیماری (۲۰۱۷) تعداد بزرگسالانی که در آنها تشخیص دیابت گذاشته شده است در ایالات متحده به ۲۳/۱ میلیون رسیده است. اغلب یک چهارم بیماران مبتلا به دیابت در ایالات متحده تشخیص داده نمی‌شوند. علل این واقعه عبارتند از پیر شدن جمعیت و افزایش احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲، افزایش گروه‌های اقلیتی که احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲ در آنها بیشتر است و افزایش فزاینده در میزان چاقی (که به آن دیابستی^۱ نیز گفته می‌شود). این اصطلاح به ارتباط قوی میان دیابت و اپیدمی اخیر چاقی در ایالات متحده اشاره دارد و به اهمیت مداخله در رژیم غذایی و سبک زندگی در تغییر عواقب هر یک از این دو تأکید می‌کند.

علاقه زیادی به وقایعی که پیش از بروز دیابت رخ می‌دهند نظیر محیط رحم که تأثیرگذاری آن می‌تواند تأثیراتی در آینده در زندگی کودک داشته باشد وجود دارد (Saudek، ۲۰۰۲). به طور مثال، مواجهه جنین درون رحم به هیپرگلیسمی مادر سبب هیپرانسولینمی در جنین و افزایش چربی جنین می‌شود. این امر سبب ایجاد چاقی و مقاومت به انسولین در دوران کودکی می‌شود (Feig، ۲۰۰۲). این حالت در دوران بزرگسالی سبب اختلال در تحمل گلوکز و دیابت می‌شود. این چرخه مواجهه جنین با دیابت که سبب چاقی در دوران کودکی و عدم تحمل گلوکز می‌شود در فصل ۴۸ بیشتر توضیح داده شده است.

ممکن است دیابت قبل از شروع بارداری وجود داشته باشد، یا ممکن است تا زمان وضع حمل بروز نیابد. عموماً باور بر این است که پیش‌آگهی مادر و جنین نامطلوب است، اما مروری بر متون نشان دهنده این است که کمتر از ۲۵ درصد مادران در اثر کوما دیابتی فوت می‌کنند، در حالی که وضع حمل پیش از موعد در تنها یک سوم موارد رخ می‌دهد.

J. Whitridge Williams (1903)

در اوایل دهه ۱۹۰۰، دیابت بارز در بارداری موجب مرگومیر و عوارض ناگواری برای مادر و جنین می‌شد. با این که با کشف

1- Diabetes

| |
|---|
| جدول ۱- ۵۷ طبقه‌بندی اتیولوژیک دیابت قندی |
| نوع ۱: تخریب سلول‌های β ، معمولاً فقدان مطلق انسولین وجود دارد. ناوسطه ایمنی ایدیوپاتیک |
| نوع ۲: در یک سر طیف این گروه، یافته غالب، مقاومت به انسولین است و در سر دیگر آن، یافته غالب، اختلال در ترشح انسولین همراه با مقاومت به انسولین قرار دارد. |
| سایر انواع |
| جهش ژنتیکی در کارکرد سلول β MODY1-6، سایرین |
| اختلال ژنتیکی در فعالیت انسولین |
| سندرم‌های ژنتیکی (سندرم داون، کلاین فیلتر، ترنر) |
| بیماری‌های بخش برون ریز پانکراس (پانکراتیت، فیبروز کیستیک) |
| انفوکریتوپاتی‌ها (سندرم کوشینگ، فتوکروموسیتوم، سایر بیماری‌ها) |
| ناشی از دارو یا مواد شیمیایی (گلوکوکورتیکواستروئیدها، تiazیدها، آگونیست‌های β آدرنرژیک، سایر موارد) |
| عفونت‌ها (سرخچه مادرزادی، سیتومگالوویروس، کوکساکسی ویروس) |
| دیابت بارداری |
| MODY: دیابت جوانان با شیوع در زمان بلوغ |

انواع دیابت

نوع دیابت در افراد غیرباردار براساس اتیوپاتوژنز و تظاهرات پاتوفیزیولوژیک آن تعیین می‌شود. کمبود مطلق انسولین، مشخصه دیابت نوع I است، در حالی که اختلال در ترشح انسولین، مقاومت به انسولین یا افزایش تولید گلوکز دیابت نوع II را مشخص می‌کند (جدول ۱- ۵۷). در هر دو نوع پیش از بروز بیماری دوره‌ای از هومئوستاز غیرطبیعی گلوکز رخ می‌دهد. اصطلاحات دیابت ملیتوس وابسته به انسولین (IDDM) و دیابت ملیتوس غیروابسته به انسولین (NIDDM) امروزه دیگر به کار گرفته نمی‌شوند. تخریب سلول‌های بتای پانکراس می‌تواند در هر سنی آغاز شود، اما دیابت نوع ۱ اغلب پیش از ۳۰ سالگی از نظر بالینی آشکار می‌شود. دیابت نوع ۲ معمولاً در سنین بالا ایجاد می‌شود، اما به طور روزافزون در بالغین جوان‌تر چاق دیده می‌شود.

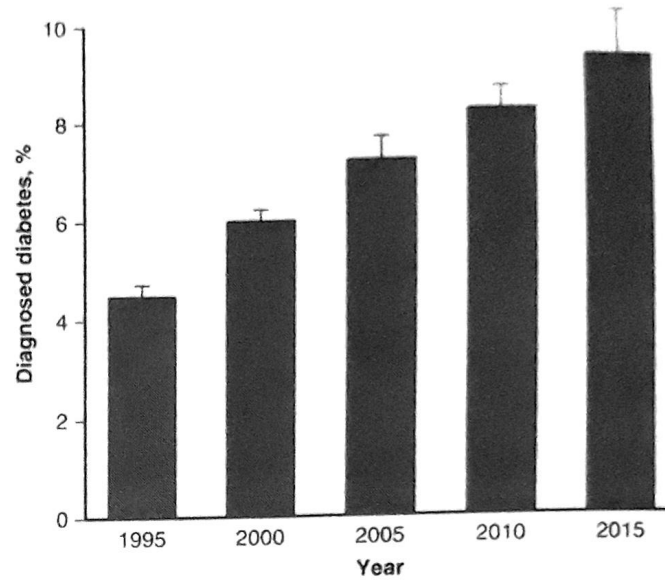
■ طبقه‌بندی دیابت در دوران بارداری

دیابت شایع‌ترین مشکل طبی در دوران بارداری است. زنان مبتلا به دیابت در دوران بارداری را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: آنهایی که پیش از بارداری دیابت‌شان تشخیص داده شده بود (دیابت واضح یا پیش از بارداری) و آنهایی که در حین بارداری دیابت‌شان تشخیص داده شده است (دیابت بارداری). میزان بروز دیابت همراه با بارداری بین سال‌های ۱۹۹۴ و ۲۰۰۸ تقریباً دو برابر شد و بعد از آن به نظر می‌رسد که ثابت شده است (Jovanovic, ۲۰۱۵). در سال ۲۰۱۵، در حدود ۲۵۸۰۰۰ (۶/۵ درصد) زنان باردار ایالات متحده، نوعی از دیابت را در بارداری داشتند (Martin, ۲۰۱۷). در ایالات متحده، خطر بروز دیابت در سیاه‌پوستان غیر اسپانیولی، آمریکایی‌های مکزیکی، آمریکایی‌های پورتوریکو، و بومیان آمریکا بیشتر است (Golden, ۲۰۱۲). افزایش میزان بروز دیابت بارداری طی ۲۰ سال اخیر (که در تصویر ۱- ۵۷ نشان داده شده است) حاکی از افزایش مشابهی در بروز چاقی است (فصل ۴۸).

جوان‌تر، سبب افزایش بروز آن در بارداری‌ها نیز شده است. به عنوان مثال، CDC (۲۰۱۵) تخمین می‌زند که سالانه بیش از ۵۰۰۰ مورد جدید دیابت نوع ۲ در جوانان قبل از ۲۰ سال تشخیص داده می‌شود. Feig و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که بروز دیابت بارداری از ۷ در ۱۰۰۰ زن در ۱۹۹۶ تا ۱۵ در ۱۰۰۰ در ۲۰۱۰ دو برابر شده است. با در نظر گرفتن درصد بالای دیابت تشخیص داده شده که قبلاً ذکر شد، بسیاری از زنانی که برایشان تشخیص دیابت بارداری گذاشته می‌شود، احتمالاً دیابت نوع ۲ داشته‌اند که قبلاً تشخیص داده شده است. در حقیقت، ۵ تا ۱۰ درصد زنان مبتلا به دیابت بارداری بلافاصله پس از زایمان، دچار دیابت می‌شوند.

■ تشخیص

تشخیص دیابت در زنانی که دارای سطوح بالای گلوکز در پلاسما، گلوکزوری و کتواسیدوز هستند به راحتی صورت می‌گیرد. همچنین انجمن دیابت آمریکا (۲۰۱۷a) و سازمان بهداشت جهانی (۲۰۱۳) زنانی را که نمونه تصادفی گلوکز پلاسما در آنها بیش از ۲۰۰ mg/dL بود و دارای علائم کلاسیک پلی‌دیپسی، پلی‌اوری و کاهش وزن بدون دلیل هستند و نیز آنهایی را که سطح گلوکز ناشتای پلاسما بالای ۱۲۵ mg/dL دارند به عنوان موارد دیابت آشکار می‌شناسد. شناسایی زنانی که مقادیر ناچیزی اختلال متابولیک دارند، مشکل‌تر است. پانل اجماع عمومی گروه مطالعه انجمن بین‌المللی دیابت و بارداری (IADPSG) (۲۰۱۰)، مقادیر آستانه گلوکز ناشتا و گلوکز راندم خون و هموگلوبین گلیکوزیله (A1C) را در شروع مراقبت‌های پیش از بارداری توصیه کرده‌اند (جدول ۴-۵۷). امروزه ADA (۲۰۱۷a) و سازمان بهداشت جهانی (۲۰۱۳)، سطح گلوکز بالای ۲۰۰ mg/dL دو ساعت بعد از ۷۵g گلوکز خوراکی را تشخیصی محسوب می‌کند. هیچ اجماعی مبنی بر اینکه این آزمایشات می‌بایست در تمامی بیماران انجام شوند و یا محدود به گروه پرخطر باشند وجود ندارد. با این حال، تشخیص قطعی دیابت آشکار بارداری براساس این تعاریف آستانه می‌بایست پس از زایمان تأیید شوند. عوامل خطر متابولیسم مختل کربوهیدرات در زنان باردار عبارتند از سابقه خانوادگی قوی دیابت، سابقه به دنیا



تصویر ۱-۵۷ افزایش شیوع دیابت نوع ۲ در ایالات متحده بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۵.

■ طبقه‌بندی وایت در دیابت بارداری

تا اواسط دهه ۱۹۹۰ طبقه‌بندی پریسیلا وایت (۱۹۷۸) برای زنان باردار دیابتی، اساس درمان بود. امروزه کمتر از طبقه‌بندی وایت استفاده می‌شود، اما هنوز اطلاعات ساده و کاربردی راجع به احتمال و پیش‌آگهی بارداری فراهم می‌کند (Bennett, ۲۰۱۵). در عین حال طبقه‌بندی قدیمی‌تری نیز وجود دارد که توسط کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا در سال ۱۹۸۶ توصیه شده است و از آن جایی که اغلب مطالعاتی که در حال حاضر به آنها استناد می‌شود از این طبقه‌بندی استفاده کرده‌اند آن را در جدول ۲-۵۷ آورده‌ایم. اکنون سال‌هاست که کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا از طبقه‌بندی وایت استفاده نکرده است و به جای آن برای این موضوع تمرکز می‌کند که آیا دیابت در دوران بارداری تشخیص داده شد یا قبل از آن وجود داشته است. بسیاری توصیه می‌کنند طبقه‌بندی انجمن دیابت آمریکا (ADA) که در جدول ۳-۵۷ نشان داده شده است به کار گرفته شود.

دیابت پیش از بارداری

شیوع رو به رشد دیابت نوع ۲ به طور کلی و به خصوص در افراد

| جدول ۲-۵۷ طبقه‌بندی دیابت در دوران بارداری که بین سال‌های ۱۹۸۶ تا ۱۹۹۴ مورد استفاده قرار می‌گرفت | | | | |
|--|---------------|---------------|-------------------------|------------|
| سطح گلوکز پلاسما | | | | |
| کلاس | شروع | گلوکز ناشتا | گلوکز ۲ ساعت بعد از غذا | درمان |
| A ₁ | دوره بارداری | < ۱۰۵mg/dL | < ۱۲۰mg/dL | رژیم غذایی |
| A ₂ | دوره بارداری | > ۱۰۵mg/dL | > ۱۲۰mg/dL | انسولین |
| کلاس | سن شروع (سال) | طول مدت (سال) | بیماری عروقی | درمان |
| B | بالای ۲۰ | < ۱۰ | وجود ندارد | انسولین |
| C | ۱۰-۱۹ | ۱۰-۱۹ | وجود ندارد | انسولین |
| D | قبل از ۱۰ | > ۲۰ | رتینوپاتی خوش خیم | انسولین |
| F | هر سنی | هر مدتی | نفروپاتی ^a | انسولین |
| R | هر سنی | هر مدتی | رتینوپاتی پرولیفراتیو | انسولین |
| H | هر سنی | هر مدتی | قلب | انسولین |

در صورتی که در دوره بارداری تشخیص داده شود: پروتئینوری ≤ 500 میلی‌گرم در ۲۴ ساعت، قبل از هفته ۲۰ بارداری.

آوردن نوزاد بزرگ، گلوکوزوری پایداری یا سقط‌های بدون توجیه.

تأثیرات بر روی جنین

سقط خودبه‌خودی. مطالعات زیادی ارتباط میان سقط در اوایل بارداری را با کنترل ضعیف قند خون نشان داده‌اند (فصل ۱۸). تا ۲۵ درصد زنان باردار دیابتی دچار از دست دادن بارداری به صورت زودرس می‌شوند (Galindo, ۲۰۰۶; Rosenn, ۱۹۹۴). این احتمال در افرادی که غلظت HbA_{1c} بیش از ۱۲ درصد یا غلظت گلوکز قبل وعده غذایی به صورت مداوم $> 120 \text{ mg/dL}$ دارند، بیشتر است. Bacon و همکاران (۲۰۱۵) بررسی را بر روی ۸۹ بارداری در زنان دچار دیابت جوانان با شروع در بلوغ (MODY) انجام دادند. MODY نوع تک ژنی دیابت است. این محققان دریافتند که تنها زنان با جهش ژن گلوکز کیناز عامل (GCK) با احتمال بیشتری دچار سقط می‌شوند. این بیماری با تغییرپذیری افزایش قندخون مشخص می‌شود که کنترل آن دشوار است.

وضع حمل پیش از موعد. دیابت آشکار یکی از عوامل خطر ساز مسلّم برای تولد پره‌ترم است. Eidem و همکاران

■ تأثیر بر روی بارداری

سکی وجود ندارد که دیابت پیش از بارداری (دیابت آشکار) تأثیر قابل توجهی بر نتایج بارداری دارد. رویان، جنین و مادر به طور شایع دچار عوارضی می‌شوند که مستقیماً ناشی از دیابت هستند. Peterson و همکاران (۲۰۱۵) تخمین زدند که می‌توان با مراقبت قبل از بارداری برای کنترل بهتر گلوکز، سالانه از هزاران مورد از این عوارض کاست. احتمال مطلوب بودن پیامدهای بارداری در حضور دیابت آشکار تا حدی به میزان کنترل قند خون بستگی دارد ولی شدت بیماری کلیوی و قلبی عروقی که از قبل وجود داشته است بسیار مهم‌تر است. بر همین اساس با پیشرفت طبقه‌بندی وایت (جدول ۲-۵۷) احتمال مطلوب بودن پیامدهای بارداری کاهش می‌یابد. به عنوان مثال که در جدول ۵-۵۷ نشان داده شده است، اثرات نامطلوب دیابت آشکار را بر روی بارداری بیان کرده‌اند. عوارض مادری و جنینی در قسمت‌های بعدی ذکر شده‌اند.

| جدول ۳-۵۷. سیستم طبقه‌بندی پیشنهادی برای دیابت در بارداری | |
|---|--|
| دیابت بارداری: دیابت تشخیص داده شده در دوران بارداری که واضحاً دیابت آشکار (نوع ۱ یا نوع ۲) نباشد | |
| دیابت نوع ۱: | دیابت نوع ۲: |
| دیابت ناشی از تخریب سلول‌های بتا، معمولاً سبب کمبود مطلق انسولین می‌شود. | دیابت ناشی از ترشح ناکافی انسولین؛ همراه با افزایش مقاومت به انسولین |
| a. بدون عوارض عروقی | a. بدون عوارض عروقی |
| b. با عوارض عروقی (دقیقاً ذکر شود) | b. با عوارض عروقی (دقیقاً ذکر شود) |
| انواع دیگر دیابت: با منشأ ژنتیک، مرتبط با بیماری پانکراس، دارویی یا شیمیایی | |

| جدول ۴-۵۷. تشخیص دیابت آشکار در دوران بارداری ^a | |
|--|--|
| روش اندازه‌گیری قند خون | آستانه |
| گلوکز خون ناشتا | حداقل 7mmol/L (126mg/dL) |
| هموگلوبین A1C | حداقل 6/5% |
| گلوکز راندم پلاسما | حداقل 11/1mmol/L (200mg/dL) که تأیید شود |

a: در مورد زنانی صادق است که پیش از بارداری به دیابت مبتلا نباشند. تصمیم‌گیری درباره انجام آزمایش خون جهت بررسی قند خون بالا در تمام زنان باردار یا تنها در زنانی که ویژگی‌های نشان‌دهنده پرخطر بودن برای دیابت را دارند؛ شیوع متابولیسم غیرطبیعی گلوکز در جمعیت و شرایط محلی بستگی دارد.

بارداری‌های زنان دیابتی نیز ناشی از همین مالفورماسیون‌هاست (جدول ۶-۵۷). افزایش ۲ برابری خطر عوارض مادرزادی مازور در زنان مبتلا به دیابت پیش از بارداری نوع ۱ شامل مالفورماسیون‌های قلبی بود که بیش از نیمی از آن‌ومالی‌ها را تشکیل می‌دادند (جدول ۶-۵۷). در مطالعه کوهورت بر روی بیش از ۲ میلیون تولد در کانادا، احتمال نقص قلبی ایزوله در زنان مبتلا به دیابت نوع ۱، پنج برابر بیشتر بود (Liu, 2013). توالی پسرقت‌دمی^۱ (که در فصل ۱۰ شرح داده شد)، ناهنجاری نادر است که معمولاً در ارتباط با دیابت مادری می‌باشد (Garne, 2012).

تصور می‌شود که افزایش خطر پیدایش ناهنجاری‌های شدید ناشی از کنترل ضعیف دیابت در دوران پیش از لقاح و در اوایل بارداری است. همان‌طور که در تصویر ۲-۵۷ نشان داده شده

(2011)، ۱۳۰۷ زایمان را در زنان مبتلا به دیابت پیش از بارداری نوع I در مرکز ثبت تولدها در نروژ بررسی کردند. بیش از ۲۶ درصد موارد (در مقایسه با ۶/۸ درصد در جمعیت مامایی عمومی) وضع حمل پره‌ترم داشتند. به‌علاوه، در حدود ۶۰ درصد موارد، به دلیل عوارض مامایی یا پزشکی، تولد پره‌ترم اندیکاسیون پیدا کرده بود. در بررسی بیش از ۵۰۰۰۰ تولد در کالیفرنیا، ۱۹ درصد زنان دچار دیابت قبل از بارداری دچار تولد پیش از موعد شدند (در مقایسه با ۹ درصد در گروه شاهد) (Yanit, 2012). در مطالعاتی که در کانادا انجام شده و در جدول ۵-۵۷ آمده است میزان تولدهای پره‌ترم ۲۸٪ گزارش شده است.

مالفورماسیون‌ها. میزان بروز مالفورماسیون‌های عمده در زنان مبتلا به دیابت نوع ۱ دو برابر بیشتر و تقریباً ۱۱٪ است (Jovanovic, 2015). نیمی از مرگ‌های پری‌ناتال در

1- The caudal regression sequence

جدول ۵۷-۶. ناهنجاری‌های مادرزادی مهم در ۳۶۳۴۵ نوزاد متولد شده از زنان دچار دیابت بین سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۱۱

| سیستم درگیر | دیابت نوع ۱ | دیابت نوع ۲ | دیابت بارداری |
|------------------|-------------|-------------|---------------|
| | تعداد=۴۸۲ | تعداد=۴۱۶۶ | تعداد=۳۱۷۰۰ |
| محل | ۵۵ | ۴۵۴ | ۲۲۰۳ |
| قلبی | ۳۸ | ۲۷۲ | ۱۱۲۹ |
| عضلانی اسکلتی | ۱ | ۳۱ | ۲۳۱ |
| ادراری | ۳ | ۲۸ | ۲۶۰ |
| سیستم عصبی مرکزی | ۱ | ۱۳ | ۶۴ |
| گوارشی | ۱ | ۳۰ | ۱۶۴ |
| سایر | ۱۱ | ۸۰ | ۳۵۵ |

جدول ۵۷-۵. نتایج بارداری در زنان با و بدون دیابت بارداری در ناسکوشیا بین سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۰۲

| عامل | دیابتی | غیردیابتی | p value |
|--------------------|-------------|----------------|---------|
| | (تعداد=۵۱۶) | (تعداد=۱۵۰۵۹۸) | |
| | % | % | |
| عقیم ناسپون | ۲۸ | ۹ | <۰/۰۰۱ |
| بارداری | | | |
| زایمان پره‌ترم | ۲۸ | ۵ | <۰/۰۰۱ |
| ماکروزومی | ۴۵ | ۱۳ | <۰/۰۰۱ |
| محدودیت رشد جنین | ۵ | ۱۰ | <۰/۰۰۱ |
| بروز می | ۱/۰ | ۰/۴ | ۰/۰۶ |
| مرگ بزرگ پری‌ناتال | ۱/۷ | ۰/۶ | ۰/۰۰۴ |

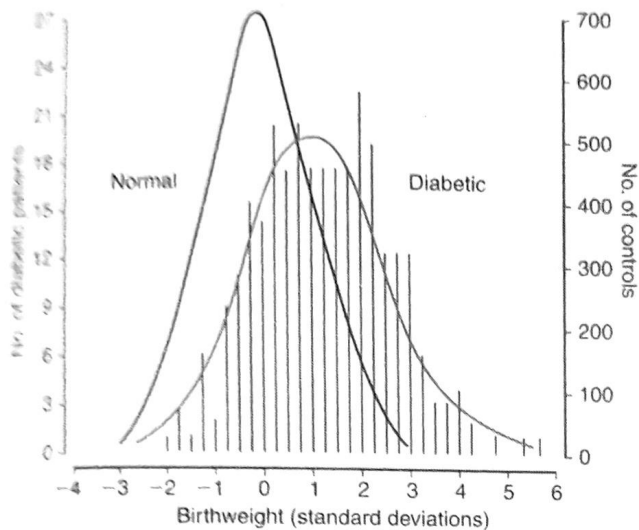
حد سوماتیک یا ماکروزومی می‌شود. به جز مغز اکثر احشای جنین تحت تأثیر ماکروزومی قرار می‌گیرند که مشخصه جنین یک زن دیابتی است. این نوزادان همانند تصویر ۳-۵۷ از نظر انتروپومتریک با سایر نوزادان بزرگ برای سن بارداری (LGA) متفاوتند (Durnwald, ۲۰۰۴; Catalano, ۲۰۰۳). به ویژه در نوزادان مادران دیابتی، تجمع بیش از حد چربی در شانه‌ها و تنه رخ می‌دهد و احتمال دیس‌توپی شانه و یا زایمان سزارین را افزایش می‌دهد.

هنگامی که غلظت متوسط گلوکز خون مادر به طور متوسط از ۱۳۰ mg/dL فراتر می‌رود، میزان بروز ماکروزومی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (Hay, ۲۰۱۲). Hammoud و همکاران (۲۰۱۳) گزارش نمودند که میزان بروز ماکروزومی در زنان اروپایی شمالی مبتلا به دیابت نوع ۱، ۲ یا بارداری به ترتیب ۳۵، ۲۸ و ۲۴ درصد بود. همان‌طور که در تصویر ۴-۵۷ نشان داده شده است، توزیع وزن هنگام تولد نوزادان مادران دیابتی در مقایسه با بارداری‌های طبیعی بیشتر به سمت وزن‌های بالاتر هنگام تولد متمایل است.

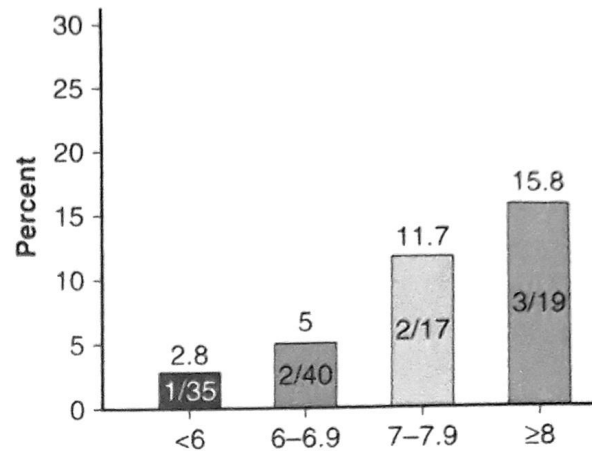
در مطالعه‌ای که توسط Hammoud و همکاران (۲۰۱۳) انجام شد، پروفایل رشد جنینی ۸۹۷ بررسی سونوگرافیک انجام شده در ۲۴۴ زن مبتلا به دیابت با ۸۴۳ بررسی در ۱۴۵ زن در

است. Galindo و همکاران (۲۰۰۶) ارتباط واضحی را میان افزایش گلیکوهمولوبین A1C مادر در اولین ویزیت پره‌ناتال و ناهنجاری‌های اصلی گزارش کرده‌اند. حداقل سه واکنش زنجیره‌ای مولکولی مرتبط با هم با هیپرگلیسمی مادر ارتباط داشتند و می‌توانند مکانیسم کنترل ضعیف قند خون و افزایش خطر ناهنجاری‌های مازور را توضیح دهند (Reece, ۲۰۱۲). آنها عبارتند از تغییرات متابولیسم لیپیدی سلول، افزایش تولید ایدیکال‌های سوپراکسید سمی و فعال شدن مرگ برنامه‌ریزی شده سلول. Yang و همکاران (۲۰۱۵) پیشنهاد می‌کنند که این پاسخ‌های سلولی به استرس اکسیداتیو، مطرح‌کننده اهداف درمانی بالقوه برای پیش‌گیری از امبریوپاتی ناشی از دیابت می‌باشند.

اختلال در رشد جنین. کاهش رشد می‌تواند ناشی از ناهنجاری‌های مادرزادی یا کمبود سوبسترا در اثر بیماری پیش‌رونده عروقی در مادر باشد. با این حال، رشد بیش از حد جنین بیشتر در دیابت پیش از بارداری رخ می‌دهد. هیپرگلیسمی مادر سبب ایجاد هیپرانسولینمی در جنین، به ویژه در نیمه دوم بارداری می‌شود. این امر در عوض سبب تحریک رشد بیش از



تصویر ۴-۵۷ منحنی توزیع وزن هنگام تولد - انحراف معیار از میانگین طبیعی برای سن بارداری - در ۲۸۰ نوزاد متولد شده از مادران دیابتی و ۳۹۵۹ نوزاد متولد شده از مادران غیر دیابتی.



تصویر ۲-۵۷ فراوانی ناهنجاری‌های مادرزادی مازور در نوزادان زنان مبتلا به دیابت بارداری براساس سطح هموگلوبین A1C در اولین ویزیت پره‌ناتال.

دور شکم (HC/AC) نشان می‌دهد که این رشد نامتناسب عمدتاً در بارداری‌های دیابتی رخ داد و نهایتاً منجر به تولد نوزادان ماکروزوم می‌شود. این یافته‌ها با این مشاهده که تقریباً تمامی نوزادان مادران دیابتی رشد افزایش یافته‌ای دارند هم‌خوانی دارد و رشد تسریع شده جنین به خصوص در زنان با کنترل ضعیف قند خون آشکار بود.

مرگ توجیه نشده جنین. خطر مرگ جنین در زنان دچار دیابت نوع ۱، سه تا چهار برابر جمعیت مامایی عمومی است (Gardosi, ۲۰۱۳; Patel, ۲۰۱۵). مرده‌زایی بدون علت قابل شناسایی، پدیده‌ای است که تقریباً منحصر به بارداری زنان مبتلا به دیابت آشکار می‌شود. این مرگ‌ها "توجیه نشده" هستند زیرا عواملی همچون نارسایی جفتی واضح، کنده شدن جفت، محدودیت رشد جنین و یا الیگوهیدرآمیوس در ایجاد آنها دخیل نیستند. این جنین‌ها به طور تیپیک بزرگتر از سن بارداری (LGA) بوده و پیش از زایمان، معمولاً در سه ماهه سوم از بین می‌روند.



تصویر ۳-۵۷ این نوزاد ماکروزوم با وزن ۶۰۵۰ گرم از یک مادر مبتلا به دیابت بارداری متولد شده است.

گروه کنترل مقایسه شدند. محیط دور شکم در گروه بیماران دیابتی به طور متفاوتی تکامل پیدا کرد. آنالیز نسبت دور سر به

مطرح کننده این فرضیه هستند که هیدرآمینوس همراه با دبابت در نتیجه افزایش غلظت گلوکز در مایع آمنیوتیک ایجاد می‌شود. Vink و همکارانش (۲۰۰۶) در مطالعه خود به ارتباط بین کنترل نامناسب قند خون مادر و ماکروزومی و هیدرآمینوس پی بردند که شواهدی در حمایت از فرضیه‌ای که در بالا مطرح شد فراهم آورد.

تأثیرات نوزادی. پیش از آنکه آزمون‌های سلامت و بلوغ جنین مانند الان در دسترس باشند به منظور پیشگیری از مرگ توجیه نشده جنین، به صورت برنامه‌ریزی شده، برای بیمار زایمان پیش از موعد انجام می‌شد. با اینکه در حال حاضر به کارگیری این روش منسوخ شده است اما تعداد موارد زایمان پیش از موعد در زنان دیابتی همچنان زیاد است. اغلب زایمان‌های پیش از موعد در همراهی با دیابت پیشرفته و پره‌اکلامپسی سوار شده بر آن دیده می‌شوند. با این حال، Little و همکاران (۲۰۱۵) در بررسی‌شان بر روی وضع حمل ترم زود هنگام (۳۷⁺/_۷ تا ۳۸^۶/_۷ هفته) بین سال‌های ۲۰۰۵ و ۲۰۱۱ یافتند که در زنان مبتلا به دیابت، ۱۳ درصد کاهش این نوع وضع حمل دیده می‌شود.

با پیدایش مراقبت‌های نوزادی پیشرفته، مرگ‌های نوزادی ناشی از نارس بودن به میزان زیادی کاهش پیدا کرده است. اما موریدیت نوزادی در اثر زایمان پیش از موعد هنوز عارضه جدی محسوب می‌شود. در مطالعه شبکه تحقیقاتی نوزادی بر روی ۱۰۷۸۱ نوزاد بسیار زودرس، نوزادانی که مادرشان قبل از بارداری به علت دیابت تحت درمان با انسولین بودند، نسبت به نوزادان مادرانی که دچار دیابت نبودند، با احتمال بیشتری دچار انتروکولیت نکروزان و سپسیس دیررس نشده بودند (Boghossian, ۲۰۱۶).

سندرم دیسترس تنفسی. سن بارداری بیشتر از دیابت آشکار به عنوان مهم‌ترین عامل مرتبط با سندرم دیسترس تنفسی می‌باشد (فصل ۳۳). در واقع Bental و همکاران (۲۰۱۱) در بررسی خود بر روی ۱۹۳۹۹ نوزاد به وزن بسیار پایین هنگام تولد که بین هفته‌های ۲۴ و ۳۳ بارداری به دنیا آمده بودند،

این مرده‌زایی‌های توجیه نشده با کنترل ضعیف قند خون ارتباط دارند. Lauenborg و همکاران (۲۰۰۳) کنترل تحت مطلوب قند خون را در دو سوم موارد مرده‌زایی توجیه نشده بین سال‌های ۱۹۹۰ و ۲۰۰۰ گزارش کردند. علاوه بر این، جنین‌های مادران دیابتی اغلب سطوح افزایش یافته‌ای از اسیدلاکتیک دارند. Salvesen و همکاران (۱۹۹۲، ۱۹۹۳) نمونه‌های خون جنین را آنالیز کرده و گزارش نمودند که PH متوسط خون وریدی ناف در بارداری‌های دیابتی پایین‌تر بود و ارتباط قابل توجهی با سطوح انسولین جنین داشت. این یافته‌ها از این فرضیه که ممکن است این مرگ‌های جنینی بدون توجیه در اثر تغییرات مزمن در انتقال متابولیت جنینی و اکسیژن در اثر هیپرگلیسمی رخ دهند، حمایت می‌کنند (Pedersen, ۱۹۷۷).

در کنار هیپرگلیسمی به تنهایی، کتواسیدوز مادری نیز می‌تواند موجب مرگ جنین شود. موارد قابل توجیه مرده‌زایی در اثر ناکفایتی جفت نیز به میزان زیادی در زنان مبتلا به دیابت آشکار رخ می‌دهند و معمولاً با پره‌اکلامپسی شدید ارتباط دارند. در یک بررسی در کالیفرنیا بر روی بیش از ۵۰۰/۰۰۰ زایمان تک فرزندی، Yanit و همکاران (۲۰۱۲) به این نتیجه رسیدند که خطر مرگ جنین در زنان مبتلا به هیپرتانسیون و دیابت پیش از بارداری هفت برابر بیشتر بود، در حالی که در صورت ابتلا به دیابت به تنهایی این خطر سه برابر افزایش پیدا می‌کرد. مرده‌زایی در زنان مبتلا به دیابت پیشرفته و عوارض عروقی نیز بیشتر است. کتواسیدوز مادر نیز می‌تواند سبب مرگ جنین شود.

هیدرآمینوس. در اغلب بارداری‌های زنان دیابتی هیدرآمینوس دیده می‌شود با این حال علت آن ناشناخته است. به گفته Idris و همکاران (۲۰۱۰)، ۱۸ درصد از ۳۱۴ زن مبتلا به دیابت پیش از بارداری دچار هیدرآمینوس بودند که به صورت اندکس مایع آمنیوتیک (AFI) بیشتر از ۲۴ سانتی‌متر در سه ماهه سوم تعریف می‌شود. یک توجیه احتمالی - و البته اثبات نشده - این است که هیپرگلیسمی نوزاد باعث پلی‌اوری می‌شود (فصل ۱۱ را ببینید). Dashe و همکارانش (۲۰۰۰) در مطالعه خود در بیمارستان پارکلند دریافتند که در زنان مبتلا به دیابت اندکس مایع آمنیوتیک با سطح گلوکز آن ارتباط مستقیم دارد. این یافته‌ها

نتوانستند افزایش میزان بروز سندرم دیسترس تنفسی را در نوزادان مادران دیابتی نشان دهند.

هیپوگلیسمی. نوزادان مادران دیابتی پس از زایمان افت قابل توجهی در غلظت پلاسمای گلوکز پیدا می‌کنند. این امر ناشی از هیپرپلازی سلول‌های جزایر بتای جنین در اثر هیپرگلیسمی مزمن در مادر است. غلظت‌های پایین گلوکز (زیر ۴۵mg/dL) به ویژه در نوزادان زنان که غلظت گلوکز آنها طی زایمان ناپایدار است شایع‌تر است (Persson, ۲۰۰۹). در صاحب‌نظران این واقعه را به اندازه‌گیری مکرر گلوکز خون و شیردهی فعال زوردرس در جنین نوزادانی نسبت داده‌اند.

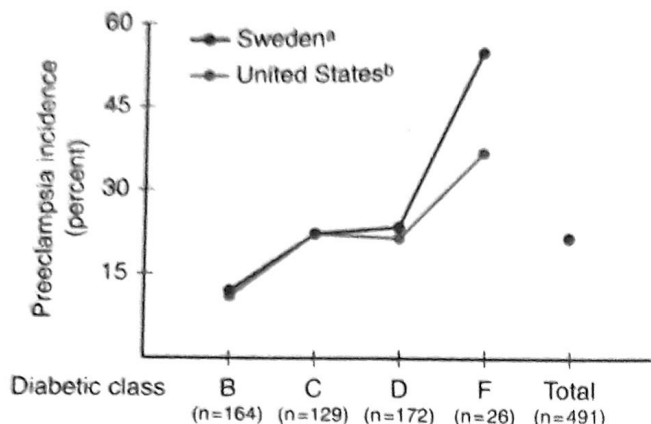
هیپوکلسمی. هیپوکلسمی عبارت است از غلظت کلسیم سرمی کمتر از ۸mg/dL در نوزاد ترم. هیپوکلسمی یکی از اختلالات متابولیک اصلی در نوزادان مادران دیابتی است. علت این اختلال هنوز شناخته نشده است. فرضیه‌هایی که مطرح شده‌اند عبارت‌اند از اختلال در تعادل منیزیم-کلسیم، آسفیکسی و زایمان پیش از موعد. DeMarini و همکارانش (۱۹۹۴) در مطالعه تصادفی شده خود به بررسی ۱۳۷ زن باردار مبتلا به دیابت نوع I پرداختند. آنها این زنان را در دو گروه قرار داده و در یکی از گروه‌ها به کنترل سفت و سخت گلوکز پرداخته و در گروه دیگر کنترل معمولی گلوکز خون را اعمال کردند. در گروه کنترل معمولی تقریباً یک سوم از نوزادان دچار هیپوکلسمی شدند در حالی که این میزان در گروه کنترل سفت و سخت تنها ۱۸٪ بود.

هیپر بیلی‌روبینمی و پلی‌سایتمی. پاتوژنز هیپر بیلی‌روبینمی در نوزادان مادران دیابتی هنوز به خوبی مشخص نیست. یکی از عوامل دخیل اصلی، پلی‌سایتمی در نوزاد است که بار بیلی‌روبین را افزایش می‌دهد (فصل ۳۳). اعتقاد بر این است که پلی‌سایتمی پاسخ جنین به هیپوکسی نسبی است. به گفته Hay (۲۰۱۲)، منابع این هیپوکسی در جنین عبارتند از افزایش با واسطه هیپرگلیسمی در میل ترکیبی مادر به اکسیژن و مصرف اکسیژن توسط جنین. این هیپوکسی به همراه فاکتورهای رشد شبه‌انسولین سبب افزایش سطح اریتروپوئین جنین و تولید

گلوبول‌های قرمز می‌شود. مواردی از ترومبوز ورید کلیوی در اثر پلی‌سایتمی گزارش شده است.

کاردیومیوپاتی. نوزادان مادران دیابتیک ممکن است دچار کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک شوند که عمدتاً سپتوم بین بطنی را درگیر می‌کند (Rolo, ۲۰۱۱). این کاردیومیوپاتی در موارد شدید سبب نارسایی انسدادی قلب می‌شود. Huang و همکاران (۲۰۱۳) مطرح کرده‌اند که هیپرتروفی بطنی پاتولوژیک در نوزادان مادران دیابتی، به علت فزونی انسولین است. در موارد شدید، ممکن است کاردیومیوپاتی موجب نارسایی انسدادی قلب شود. Russell و همکاران (۲۰۰۸) با انجام اکوکاردیوگرافی‌های سریال بر روی ۲۶ زن مبتلا به دیابت پیش از بارداری دریافتند که در سه ماهه اول اختلال عملکرد دیاستولیک جنین در مقایسه با گروه کنترل غیردیابتی مشهود بود. هم‌چنین در سه ماهه سوم، سپتوم بین بطنی در جنین و دیواره بطن راست در جنین‌های مادران دیابتی ضخیم‌تر بود. اکثر نوزادان مبتلا پس از تولد بدون علامت هستند و هیپرتروفی طی چند ماه پس از تولد از بین می‌رود.

تکامل شناختی در درازمدت. پژوهشگران از دیرباز بیماری‌های متابولیک داخل رحمی را با تکامل عصبی در جنین مرتبط می‌دانسته‌اند. در مطالعه‌ای بر روی بیش از ۷۰۰۰۰۰ مرد سوئدی بهره‌ر هوشی مردانی که مادرانشان در دوران بارداری دچار دیابت بوده‌اند، به‌طور متوسط ۱ تا ۲ امتیاز پایین‌تر بوده است (Fraser, ۲۰۱۴). DeBoer و همکارانش (۲۰۰۵) نشان دادند که شیرخواران مادران دیابتی در سن ۱ سالگی دچار اختلال در عملکرد حافظه بودند. در آخر، نتایج مطالعه نقش خطرات ژنتیکی و محیطی در ایجاد اوتیسم دوران کودکی (CHARGE) نشان دادند که اختلالات طیف اوتیسم یا تأخیر تکامل در فرزندان مادران دیابتی شایع‌تر بوده است (Krakowiak, ۲۰۱۲). Adane و همکاران (۲۰۱۶) ثابت کردند که در بچه‌های کوچکتر، ارتباط مستحکمی بین دیابت مادری و کاهش تکامل زبانی و شناختی وجود دارد اما در بچه‌های بزرگتر نه. اگرچه تفسیر اثرات محیط داخل رحمی بر روی تکامل عصبی بی‌تردید تحت تأثیر



تصویر ۵-۵۷ میزان بروز پره‌اکلامپسی در ۴۹۱ زن مبتلا به دیابت نوع ۱ در سوئد و ایالات متحده. این گزارش توسط شبکه واحدهای پزشکی مادر و نوزاد.

پره‌اکلامپسی در مادران دیابتی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (فصل ۴۰). در مرور جامع و متاآنالیز ۹۲ مطالعه شامل بیش از ۲۵ میلیون بارداری، Bartsch و همکاران، خطر نسبی تجمعی پره‌اکلامپسی در زنان مبتلا به دیابت قبل از بارداری را ۳/۷ محاسبه کردند. در مطالعه Yanit و همکاران (۲۰۱۲) که پیش‌تر مطرح شد، پره‌اکلامپسی در زنان مبتلا به دیابت آشکار سه تا چهار برابر بیشتر رخ داد. علاوه بر این، بیماران دیابتی که به هیپرتانسیون مزمن نیز مبتلا بودند، تقریباً ۱۲ برابر بیشتر دچار پره‌اکلامپسی می‌شدند. همان‌طور که در تصویر ۵-۵۷ نشان داده شده است، زنان مبتلا به دیابت نوع ۱ در مراحل پیشرفته طبقه‌بندی وایت برای دیابت آشکار قرار دارند، به میزان بیشتری دچار پره‌اکلامپسی می‌شوند. این افزایش خطر با افزایش مدت زمان ابتلا به دیابت می‌تواند ناشی از استرس اکسیداتیو باشد که در پاتوژنز عوارض دیابت و پره‌اکلامپسی نقش کلیدی ایفا می‌کند. به همین دلیل در کارآزمایی مداخله دیابت و پره‌اکلامپسی (DAPIT)، ۷۶۲ زن مبتلا به دیابت نوع ۱ به طور تصادفی تحت درمان با مکمل‌های آنتی‌اکسیدان ویتامین C و E یا دارونما در نیمه اول بارداری قرار گرفتند (McCane، ۲۰۱۰). هیچ اختلافی در میزان بروز پره‌اکلامپسی وجود نداشت، به جز در تعداد اندکی از زنان که سطح آنتی‌اکسیدان پایینی داشتند.

روندهای پس از زایمان قرار می‌گیرد، ولی داده‌های جدید حداقل از وجود رابطهای میان دیابت مادر، کنترل قند خون و نتایج عصبی - شناختی حمایت می‌کنند.

وراثت دیابت. خطر بروز دیابت نوع ۱ در صورت ابتلای هر یک از والدین، ۳ تا ۵ درصد است. جزء ژنتیکی دیابت نوع ۲ بسیار قوی‌تر است. اگر هر دو والدین به دیابت نوع ۲ مبتلا باشند، خطر ابتلای کودک به ۴۰ درصد می‌رسد. هر دو نوع دیابت بعد از واکنش پیچیده‌ای بین استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی ایجاد می‌شود. ایجاد دیابت نوع ۱ توسط عوامل محیطی مانند عفونت، رژیم غذایی، یا سموم تحریک شده و با ظهور اتوآنتی‌بادی‌های سلول جزیره‌ای در افرادی که استعداد ژنتیکی دارند، مشخص می‌شود (Pociot، ۲۰۱۶؛ Rewers، ۲۰۱۶). بعضی از مطالعات نشان دهنده کاهش احتمال دیابت نوع ۱ یا ۲ در اثر شیردهی بوده‌اند (Owen، ۲۰۰۶؛ Rewers، ۲۰۱۶).

تأثیرات بر روی مادر

دیابت و بارداری به میزان قابل توجهی بر روی یکدیگر تأثیر دارند و سلامت مادر ممکن است به طور جدی در معرض خطر واقع شود. با این حال احتمالاً به غیر از رتینوپاتی دیابتی، روند درازمدت دیابت تحت تأثیر بارداری قرار نمی‌گیرد.

Jovanovic و همکاران (۲۰۱۵) در بررسی بیش از ۸۰۰۰۰۰ بارداری یافتند که ۱۱۲۵ مادر مبتلا به دیابت نوع ۱، در مقایسه با زنان غیر دیابتی، خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به افزایش فشارخون و عوارض ریوی داشتند. مرگ مادر اتفاق ناشایمی است با این حال میزان آن در مادران دیابتی بیشتر است. Leinonen و همکاران (۲۰۰۱) در بررسی انجام شده بر روی ۹۷۲ زن مبتلا به دیابت نوع ۱، میزان مرگ‌ومیر را ۰/۵ درصد گزارش کردند. مرگ در اغلب موارد ناشی از کتواسیدوز، هیپوگلیسمی، پرفشاری خون و عفونت است.

پره‌اکلامپسی. هیپرتانسیون ناشی از بارداری، عارضه‌ای است که اکثراً سبب زایمان پیش از موعد در زنان مبتلا به دیابت می‌گردد. میزان بروز هیپرتانسیون مزمن و بارداری و به خصوص

نفروپاتی دیابتی. دیابت علت اصلی بیماری کلیوی مرحله بهایی در ایالات متحده است (فصل ۵۳ را ببینید). نفروپاتی که از لحاظ بالینی قابل شناسایی باشد با میکروآلبومینوری (دفع ۳۰۰-۳۰ mg آلبومین در ۲۴ ساعت) شروع می‌شود. این حالت ممکن است خیلی زود و در عرض ۵ سال از شروع دیابت ایجاد شود. در بیمارانی که قرار است به سمت بیماری کلیوی مرحله نهایی بروند طی ۵-۱۰ سال بعدی پروتئینوری آشکار (بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) دیده می‌شود. تقریباً در همه موارد بیمار طی این دوران دچار پرفشاری خون می‌شود و به طور تیمیک نارسایی کلیه طی ۵-۱۰ سال بعدی بروز می‌کند. میزان بروز پروتئینوری آشکار در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ تقریباً ۳۰ درصد است و در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بین ۴ تا ۲۰ درصد می‌باشد (Reutens, ۲۰۱۳). پسرفت آن نیز شایع است و میزان بروز نفروپاتی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ احتمالاً به دلیل بهبود وضعیت کنترل قند خون، کاهش یافته است.

در حدود ۵٪ از زنان باردار مبتلا به دیابت در عین حال درگیری کلیوی نیز دارند. تقریباً ۴۰ درصد افراد چاق دچار پره‌اکلامپسی می‌شوند (Vidaeff, ۲۰۰۸). در افراد دچار میکروپروتئینوری، ممکن است بروز خیلی بالا نباشد (How, ۲۰۰۴). با این حال، Ambia و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که میزان وضع حمل زود هنگام، وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰g و محدودیت رشد در نوزادان زنان دیابتی با میکروآلبومینوری در مقایسه با زنان باردار دیابتی بدون پروتئینوری به طرز قابل توجهی بیشتر است.

به طور کلی، به نظر نمی‌رسد که بارداری سبب تشدید نفروپاتی دیابتی شود. Young و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه آینده‌نگری که بر روی ۴۳ زن مبتلا به دیابت انجام دادند، پیشرفت نفروپاتی دیابتی طی ۱۲ ماه پس از زایمان را نتوانستند نشان دهند. اکثر این زنان، تنها اختلال کلیوی خفیفی داشتند. بالعکس، بارداری در زنان دچار اختلال کلیوی خفیف تا متوسط می‌تواند پیشرفت بیماری را تسریع کند (Vidaeff, ۲۰۰۸). همانند زنان مبتلا به گلوومرولوپاتی، هیپرتانسیون یا پروتئینوری قابل توجه قبل یا حین زایمان عامل پیش‌گویی‌کننده مازوری برای پیشرفت به سوی ناسایی کلیه در زنان مبتلا به نفروپاتی دیابتی است (فصل ۵۳).

رتینوپاتی دیابتی. واسکولوپاتی رتین یکی از عوارض بسیار تخصصی دیابت نوع ۱ و ۲ است. در ایالات متحده، رتینوپاتی دیابتی مهم‌ترین علت اختلال بینایی در افراد در سنین کاری است. اولین و در عین حال شایع‌ترین ضایعات قابل مشاهده میکروآنوریسم‌های کوچک و به دنبال آنها خونریزی‌های نقطه‌ای هستند که در اثر خروج اریتروسیت‌ها از آنوریسم ایجاد می‌شوند. مایع سروزی از این مناطق نشت کرده و اگزودای سخت را ایجاد می‌کند. این یافته‌ها تحت عنوان رتینوپاتی، زمینه‌ای و یا غیرپرولیفراتیو خوانده می‌شوند. با افزایش شدت رتینوپاتی، عروق غیرطبیعی پس‌زمینه چشم دچار انسداد شده و منجر به ایسکمی و انفارکتوس شبکیه می‌شوند که نمای اگزودای cotton wool را ایجاد می‌کند. این حالت تحت عنوان رتینوپاتی پره پرولیفراتیو شناخته می‌شود. در پاسخ به ایسکمی، عروق جدیدی در سطح شبکیه و داخل فضای ویتره ساخته می‌شوند. در صورت وجود خونریزی دید بیمار مختل می‌شود. فوتوکواگولاسیون به وسیله لیزر، قبل از خونریزی میزان پیشرفت اختلال بینایی و کوری را به نصف می‌رساند. در صورتی که اندیکاسیون این اقدام وجود داشته باشد می‌توان در دوران بارداری آن را انجام داد.

Vestgaard و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که تقریباً دو سوم ۱۰۲ زن باردار مبتلا به دیابت نوع ۱ که تا هفته ۸ بارداری معاینه شده بودند دچار تغییرات زمینه‌ای در شبکیه، رتینوپاتی پرولیفراتیو یا ادم ماکولا بودند. در یک چهارم این زنان در حداقل یک چشم رتینوپاتی پیشرفت کرد. همین گروه از پژوهشگران ۸۰ مورد دیابت نوع ۲ را بررسی کردند و رتینوپاتی (عمدتاً خفیف) را در ۱۴ درصد از زنان در اوایل بارداری تشخیص دادند. پیشرفت بیماری در تنها ۱۴ درصد از بیماران رخ داد (Rasmussen, ۲۰۱۰). اعتقاد بر این است که این عارضه مثال نادری از یک عارضه طولانی‌مدت بارداری است.

سایر عوامل خطری که با پیشرفت رتینوپاتی مرتبط دانسته شده‌اند عبارتند از: هیپرتانسیون، سطوح بالای فاکتور رشد شبه انسولین I-، فاکتور رشد جفتی و ادم ماکولا که در اوایل بارداری تشخیص داده شده باشد (Bargiota, ۲۰۱۱; Huang, ۲۰۱۵; Mathiesen, ۲۰۱۲; Ringholm, ۲۰۱۱; Vestgaard, ۲۰۱۰).

کتواسیدوز دیابتی. این عارضه جدی در حدود ۱٪ از بارداری‌های زنان دیابتی دیده می‌شود (Hawthorne, ۲۰۱۱). کتواسیدوز اغلب در دیابت نوع ۱ دیده می‌شود. این عارضه به طور روزافزونی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ یا حتی دیابت بارداری گزارش شده است (Bryant, ۲۰۱۷; Sibai, ۲۰۱۴). کتواسیدوز دیابتی (DKA) ممکن است به دنبال هیپرامیزیس گراویداروم، تجویز داروهای تقلید کننده β به منظور توکولیز، عفونت و تجویز کورتیکواستروئید به منظور ایجاد بلوغ ریوی در جنین ایجاد شود. DKA ناشی از کمبود انسولین به همراه افزایش هورمون‌های تنظیمی متقابل مثل گلوکاگون است. این امر سبب گلوکونئوژن و تشکیل اجسام کتون می‌شود. کتون بادی β -هیدروکسی بوتیرات با سرعت بیشتری در مقایسه با استواسات که بیشتر توسط روش‌های مورد استفاده برای شناسایی کتوز استفاده می‌شوند، تشکیل می‌گردد. بنابراین، آرایه‌های سرمی یا پلاسمایی β -هیدروکسی بوتیرات دقیق‌تری از سطح حقیقی کتون بادی‌ها هستند.

در بین زنان باردار مبتلا به DKA، کمتر از یک درصد فوت می‌کنند، اما میزان مرگ‌ومیر پری‌ناتال ناشی از یک تک دوره DKA ممکن است به ۳۵ درصد برسد (Guntupalli, ۲۰۱۵). عدم رعایت درمان یکی از عوامل مهم بوده و این عامل به همراه کتواسیدوز نشانه‌های پیش‌آگهی بد در بارداری محسوب می‌شوند (Pedersen, ۱۹۷۴). در زنان باردار در مقایسه با زنان غیرباردار معمولاً سطوح پایین‌تری از گلوکز خون قادر به ایجاد کتواسیدوز هستند. در مطالعه‌ای در بیمارستان پارکلند، سطح میانگین گلوکز زنان باردار مبتلا به DKA، 380 mg/dL بود، و مقدار میانگین HbA_{1c} ، ۱۰ درصد گزارش شد (Bryant, ۲۰۱۷). کتواسیدوز با گلوکز طبیعی در طول بارداری ممکن اما نادر است (Sibai, ۲۰۱۴).

یک پروتکل درمانی برای کتواسیدوز دیابتی در جدول ۷-۵۷ نشان داده شده است. یکی از بنیان‌های مهم درمان، رهایدراتاسیون شدید با استفاده از محلول کریستالوئیدی نرمال سالین یا رینگر لکتات است.

آکادمی چشم پزشکی آمریکا (۲۰۱۶) توصیه کرده زنان باردار مبتلا به دیابت به صورت روتین پس از اولین ویزیت پره‌ناتال تحت معاینه شبکیه قرار گیرند. معاینات بعدی چشم به شدت رتینوپاتی و سطح کنترل دیابت بستگی دارد. در حال حاضر، اکثر صاحب‌نظران بر این عقیده‌اند که فوتوکواگولاسیون با لیزر و کنترل مناسب قند خون طی بارداری خطر عوارض سوء بارداری را به حداقل می‌رساند.

نکته جالب این است که کنترل متابولیک سفت و سخت «حاد» بیماری طی بارداری با تشدید حاد رتینوپاتی مرتبط دانسته شده است. McElvy و همکاران (۲۰۰۱) با مطالعه بر روی ۲۰۱ زن مبتلا به رتینوپاتی به این نتیجه رسیدند که تقریباً در ۳۰ درصد آنها علی‌رغم کنترل شدید قند خون، بیماری چشمی پیشرفت کرده با این حال، Wang و همکاران (۱۹۹۳) مشاهده کردند که رتینوپاتی طی ماه‌های حیاتی کنترل سفت و سخت قند خون بدتر شده بود، اما پیشرفت بیماری چشمی در طولانی‌مدت کندتر شده بود. در مطالعه Taylor و Arun (۲۰۰۸) که پیش‌تر ذکر شد، تنها چهار زن طی بارداری به فوتوکواگولاسیون با لیزر نیاز پیدا کردند و هیچ‌یک در ۵ سال آینده نیازی به لیزر نداشتند.

نوروپاتی دیابتی. نوروپاتی دیابتیک حسی حرکتی قرینه و محیطی در زنان باردار ناشایع است، با این حال یک نوع از این نوروپاتی تحت عنوان گاستروپاتی دیابتی در زنان باردار مشکل‌ساز است چرا که می‌تواند باعث ایجاد تهوع و استفراغ، اختلالات تغذیه‌ای و اختلال در کنترل گلوکز شود. می‌بایست این نکته به زنان دچار گاستروپارزی متذکر شود که این عارضه خطر عوارض و پیامدهای سوء پری‌ناتال را افزایش می‌دهد (Kitzmler, ۲۰۰۸). درمان با متوکلوپرامید و آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 در برخی مواقع موفقیت‌آمیز است. تحریک کننده‌های عصبی معدی نیز در طول بارداری با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته‌اند (Fuglsang, ۲۰۱۵). درمان استفراغ شدید بارداری^۱ می‌تواند چالش برانگیز باشد، و ما به صورت روتین در زنانی که با این شکایت بستری می‌شوند، انسولین را به صورت انفوزیون مداوم تجویز می‌کنیم (فصل ۵۴).

قندخون را تعیین کرده است (Frayne, ۲۰۱۶). این مقادیر به صورت $HbA_{1c} < 6.5\%$ در زنان مبتلا به دیابت قبل از بارداری تعریف شده بود. متأسفانه، تقریباً نیمی از بارداری‌ها در ایالات متحده برنامه‌ریزی نشده هستند و بسیاری از زنان دیابتی بارداری را با کنترل نامطلوب قند خون آغاز می‌کنند (Finer, ۲۰۱۶؛ Kim, ۲۰۰۵).

انجمن دیابت آمریکا (ADA) ۲۰۱۷b توصیه می‌کند به منظور کنترل ایده‌آل گلوکز خون در دوران پیش از بارداری از انسولین استفاده شود به نحوی که هنگامی که بیمار خودش به پایش سطح گلوکز خون می‌پردازد سطح گلوکز پیش از غذا در حد $70-100\text{ mg/dL}$ ، حداکثر میزان گلوکز پس از غذا 100 تا 120 mg/dL و متوسط غلظت روزانه گلوکز کمتر از 110 mg/dL باشد. Jensen و همکاران (۲۰۱۰) در مطالعه آینده‌نگر و بر پایه جمعیتی که بر روی ۹۳۳ زن باردار مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام دادند به این نتیجه رسیدند که خطر ناهنجاری‌های مادرزادی در سطح هموگلوبین گلیکوزیله کمتر از $6/9$ درصد به طور قابل توجهی بیشتر از $70/100$ فرد کنترل غیردیابتی نبود. آنها همچنین به این نتیجه رسیدند که خطر ناهنجاری‌ها در سطوح بالاتر از 10 درصد، چهار برابر افزایش پیدا می‌کرد.

در صورت وجود اندیکاسیون، درمان و ارزیابی عوارض دیابت نظیر رتینوپاتی و نفروپاتی می‌بایست پیش از بارداری صورت بگیرد. در نهایت، فولات $400\text{ }\mu\text{g}$ در روز خوراکی پیش از بارداری و در اوایل دوران بارداری تجویز می‌شود تا خطر نقائص لوله عصبی کاهش پیدا کند.

سه ماهه اول

کنترل دقیق قند خون در این دوران ضروری است. به همین علت بسیاری از پزشکان زنان مبتلا به دیابت آشکار را در اوایل دوران بارداری بستری می‌کنند تا بتوانند یک برنامه شخصی کنترل گلوکز را برای فرد اجرا کرده و به وی آموزش لازم را برای ماه‌های آینده بارداری بدهند. بستری شدن همچنین فرصتی فراهم می‌کند تا وسعت درگیری عروقی ناشی از دیابت ارزیابی شده و سن بارداری به طور دقیق تعیین شود.

عفونت‌ها. تقریباً تمامی انواع عفونت‌ها در بارداری‌های زنان دیابتی بیشترند. عفونت‌های شایع عبارت‌اند از وولوواژینیت کاندیدیایی، عفونت‌های ادراری، عفونت‌های مجاری تنفسی و عفونت‌های لگنی در دوره نفاس. با این حال، در مطالعه‌ای بر روی بیش از ۱۲۵۰ زن باردار دیابتی که قبل از هفته ۱۶ بارداری غربالگری شدند، میزان واژینوز باکتریال یا کلونیزاسیون واژن با گونه‌های *سریکوموناس* یا کاندیدا افزایش نیافته بود (Marschalek, ۲۰۱۶؛ Sheiner و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه بر پایه جمعیتی که بر روی حدود ۲۰۰/۰۰۰ مورد بارداری انجام دادند به این نتیجه رسیدند که خطر باکتریوری بدون علامت در زنان مبتلا به دیابت دو برابر بیشتر است. همین‌طور Alvarez و همکاران (۲۰۱۰) کشت مثبت ادراری را در ۲۵٪ زنان دیابتی در مقایسه با ۱۰ درصد زنان باردار غیردیابتی گزارش کردند. در آنالیز ۲ ساله پیلونفریت که در بیمارستان پارکلند انجام شد، ۵ درصد زنان مبتلا به دیابت در مقایسه با $1/3$ درصد از جمعیت غیردیابتی دچار پیلونفریت شدند (Hill, ۲۰۰۵). خوشبختانه این عفونت‌ها را می‌توان با غربالگری و ریشه‌کن کردن با کتریوری بدون علامت به حداقل رسانید (فصل ۵۳). در نهایت، Johnston و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که $16/5$ درصد زنان مبتلا به دیابت قبل از بارداری، به عوارض زخم بعد از جراحی پس از وضع حمل سزارین دچار شده بودند.

■ درمان دیابت

در دوران بارداری

معمولاً در طول بارداری تلاش برای رسیدن به اهداف سطح گلوکز، تهاجمی‌تر است، چرا که ارتباط نزدیکی بین عوارض بارداری و کنترل قندخون مادری وجود دارد. بهتر است درمان پیش از بارداری شروع شده و در هر سه ماهه اهداف خاصی را در بر داشته باشد.

توصیه می‌شود به منظور به حداقل رساندن سقط‌های اوایل بارداری و ناهنجاری‌های مادرزادی، پیش از بارداری مراقبت‌های پزشکی ایده‌آل به بیمار ارائه شده و بیمار در این زمینه آموزش ببیند (فصل ۸ را ببینید). کار گروه ملی بالینی مقدماتی مراقبت سلامت و سلامت قبل از لقاح CDC، مقادیر مطلوب کنترل

جدول ۷-۵۷. درمان کتواسیدوز دیابتی در دوران بارداری

آزمایشگاهی

برای ثبت شدت اسیدوز باید گازهای خون شریانی اندازه گیری شوند. سطح گلوکز، کتون ها و الکترولیت ها باید در فواصل ۱-۲ ساعته اندازه گیری شوند.

انسولین

با انزیم پایین، داخل وریدی

دوز بارگیری: ۰/۲-۰/۴ U/kg

دوز نگهدارنده: ۲-۱۰ U/h

مایعات

کلرید سدیم ایزوتونیک

تجویز ۴-۶ لیتر مایع طی ۱۲ ساعت اول

۱ لیتر مایع در نخستین ساعت

۵۰۰-۱۰۰۰ ml/h به مدت ۲-۴ ساعت

۲۵۰ ml/h تا زمانی که ۸۰٪ مایع بدن جایگزین شود

گلوکز

هنگامی که سطح گلوکز پلاسما به ۲۵۰ mg/dL (۱۴ mmol/L) رسید باید محلول دکستروز ۵٪ در نرمال سالین شروع شود

پتاسیم

در صورتی که سطح پتاسیم در ابتدا طبیعی بوده یا کاهش یافته باشد ممکن است تزریق پتاسیم با سرعت حداکثر ۲۰-۱۵ mEq/h ضروری باشد در

صورتی که میزان پتاسیم افزایش یافته باشد باید صبر کرد تا به حد طبیعی برسد و سپس پتاسیم را با غلظت ۲۰-۳۰ mEq/L به محلول داخل وریدی

اضافه کرد

بیکربنات

در صورتی که pH کمتر از ۷/۱ باشد باید یک آمپول بیکربنات (۴۴ mEq) را به ۱ لیتر نرمال سالین ۰/۴۵ اضافه کرد

درمان با انسولین

از انسولین برای درمان زنان باردار مبتلا به دیابت آشکار استفاده می شود. اگرچه استفاده از داروهای خوراکی کاهنده قند خون با موفقیت همراه بوده است در حال حاضر استفاده از این داروها، به جز برای استفاده محدود و فردی، توصیه نمی شود (ACOG، ۲۰۱۶b). معمولاً می توان با استفاده از تزریق های متعدد روزانه انسولین و تعدیل رژیم غذایی سطح گلوکز خون مادر را کنترل کرد. نحوه عملکرد انواع رایج انسولین کوتاه اثر و طولانی اثر در جدول ۸-۵۷ نشان داده شده است.

انفوزیون انسولین به صورت زیر جلدی توسط پمپ درجه بندی شده، در مقایسه با تزریق های متعدد روزانه، موجب

پیامدهای بارداری بهتری می شود. اما پمپ انفوزیون، جایگزین بی خطری در بیمارانی که به صورت مناسبی انتخاب می شوند، می باشد (Farrar، ۲۰۱۶؛ Sibai، ۲۰۱۴). با ابداع پمپ های انسولین دارای حسگر و سیستم های رساندن انسولین حلقه بسته، کنترل بهتر گلوکز امکان پذیر است. تنظیم انسولین به صورت دستی یا کامپیوتری و براساس پایش مداوم گلوکز انجام می شود. در مطالعه تصادفی شده و متقاطع کوچکی بر روی ۱۶ زن باردار این دو فناوری با هم مقایسه شدند (Stewart، ۲۰۱۶). مقادیر گلوکز بیمارانی که از طریق سیستم های حلقه بسته خودکار تحت کنترل قرار گرفتند، در درصد بیشتری از زمان، در طیف هدف قرار داشت و میانگین مقادیر روزانه گلوکز پایین تر بود. علاوه بر این،

جدول ۸-۵۷. نحوه عملکرد انسولین‌هایی که به طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرند

| نوع انسولین | شروع اثر | اوج اثر (ساعت) | طول مدت اثر (ساعت) |
|------------------------------|-------------|--------------------------|--------------------|
| گلوکون (SC) | | | |
| لیسیر | ۱۵ دقیقه < | ۱/۵-۵/۵ | ۳-۴ |
| گلوکون | ۱۵ دقیقه < | ۱/۵-۵/۵ | ۳-۴ |
| گلوکون | ۱۵ دقیقه < | ۱/۵-۵/۵ | ۳-۴ |
| اسپارت | ۱۵ دقیقه < | ۱/۵-۵/۵ | ۳-۴ |
| رگولار | ۳۰-۶۰ دقیقه | ۲-۳ | ۴-۶ |
| طولانی اثر | | | |
| دتمیر | ۱-۴ ساعت | حداقل میزان ^a | تا ۲۴ ساعت |
| گلارژین | ۱-۴ ساعت | حداقل میزان ^a | تا ۲۴ ساعت |
| NPH | ۱-۴ ساعت | ۶-۱۰ | ۱۰-۱۶ |
| a: حداقل میزان فعالیت در پیک | | | |
| SC: زیر جلدی | | | |

پایش گلوکز ناشتا و بعد از غذا را توصیه می‌کند. اهداف کنترل گلوکز خون در دوران بارداری در جدول ۹-۵۷ آمده است. پیشرفت‌های رخ داده در پایش غیرتهاجمی قند بدون شک، پایش متناوب مویرگی را از رده خارج می‌کنند. پایش‌گرهای زیر جلدی مداوم گلوکز نشان می‌دهند که در زنان باردار مبتلا به دیابت دوره‌های قابل توجهی از هیپوگلیسمی روزانه و هیپوگلیسمی شبانه رخ می‌دهند که توسط پایش‌گرهای معمول تشخیص داده نمی‌شوند (Combs, ۲۰۱۲). این سیستم‌های پایش گلوکز به همراه پمپ انسولین، به طور بالقوه یک «پانکراس مصنوعی» را برای بیمار ایجاد می‌کنند و از خطر هیپوگلیسمی یا هیپرگلیسمی تشخیص داده نشده طی بارداری می‌کاهند.

رژیم غذایی، برنامه‌ریزی شامل وزن‌گیری مناسب از طریق اصلاح در میزان دریافت کربوهیدرات و کالری براساس قد، وزن و شهرت عدم تحمل گلوکز می‌باشد (ADA, ۲۰۱۷b; Bantle, ۲۰۰۸). ترکیب کربوهیدرات، پروتئین و چربی به نحوی تنظیم می‌شود که با اهداف متابولیک و ترجیح هر بیمار مطابق باشد، اما می‌بایست حداقل ۱۷۵ گرم کربوهیدرات در روز مصرف شود. بررسی بیش از ۲۰۰ زن باردار چاق با عدم تحمل گلوکز، مصرف کم کربوهیدرات (به خصوص در اواخر بارداری) با توده کم چربی در بچه‌ها در هنگام تولد همراه بود (Renault, ۲۰۱۵). کربوهیدرات می‌بایست در طول روز به صورت سه وعده غذایی با حجم کم تا متوسط و ۲ تا ۴ میان‌وعده مصرف شود. کاهش وزن توصیه نمی‌شود، اما محدودیت مختصر کالری در زنان دارای اضافه وزن یا چاق توصیه می‌شود. یک رژیم غذایی ایده‌آل متشکل از ۵۵ درصد کربوهیدرات، ۲۰ درصد پروتئین و ۲۵ درصد چربی (که کمتر از ۱۰٪ آن را چربی‌های اشباع شده تشکیل می‌دهد) است.

هیپوگلیسمی، بیماری دیابت در سه ماهه اول معمولاً حالت ناپایداری دارد، و بروز هیپوگلیسمی در سه ماهه اول در بیشترین میزان قرار دارد. Chen و همکاران (۲۰۰۷) حملات هیپوگلیسمی (قند خون $<4.0 \text{ mg/dL}$) را در ۳۷ زن از ۶۰ زن مبتلا به دیابت نوع ۱ تشخیص دادند. یک چهارم این حملات شدید بودند، چرا

میزان دوره‌های هیپوگلیسمی در این بیماران افزایش نیافته بود. Roeder و همکاران (۲۰۱۲) ذکر کردند که با استفاده از پمپ انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۱، دوزهای کلی روزانه انسولین در سه ماهه اول کاهش می‌یابد اما بعدها بیش از سه برابر می‌شود. عامل اکثر موارد نیاز به افزایش دوز روزانه، افزایش گلوکز بعد از غذا بود. در صورتی که پمپ انفوزیون مداوم انسولین انتخاب نمود، بهتر است که برای ممانعت از احتمال کتواسیدوز و هیپوگلیسمی ناشی از منحنی یادگیری، قبل از بارداری شروع نمود (Sabau, ۲۰۱۴).

پایش. توصیه می‌شود بیمار خودش با استفاده از گلوکومتر سطح گلوکز خون مویرگی را اندازه‌گیری کند، چرا که در این حالت بیمار نیز در ارائه مراقبت‌ها دخیل خواهد بود. ADA (۲۰۱۷b).

دیابت پنج برابر بیشتر است، اکوکاردیوگرافی جنین بخش مهمی از ارزیابی سونوگرافیک سه ماهه دوم را به خود اختصاص می‌دهد (Fouda, ۲۰۱۳). با این حال علی‌رغم پیشرفت‌های رخ داده در تکنولوژی سونوگرافی، Dashe و همکارانش (۲۰۰۹) به این نتیجه رسیده‌اند که شناسایی سایر آنومالی‌های جنینی در زنان دیابتی چاق در مقایسه با زنانی با جثه مشابه اما فاقد دیابت دشوارتر است.

هدف از درمان در سه ماهه دوم برقراری وضعیت یوگلیسمی به کمک روش پایش بیمار توسط خودش است. پس از ناپایداری‌های سه ماهه اول، بیماری در مراحل بعد به حالت پایدار می‌رسد. و به دنبال آن نیاز بیمار به انسولین افزایش می‌یابد. این امر ناشی از افزایش مقاومت محیطی نسبت به انسولین است که در فصل ۴ توضیح داده شده است.

سه ماهه سوم و زایمان

طی دهه‌های اخیر به دلیل خطر مرگ جنین در اواخر بارداری زنان مبتلا به دیابت، توصیه‌هایی در رابطه با برنامه‌ریزی مختلف پایش جنین که از سه ماهه سوم شروع می‌شوند شده است. این پروتکل‌ها عبارتند از شمارش حرکات جنین، پایش دوره‌ای ضربان قلب جنین، ارزیابی متناوب پروفایل بیوفیزیکال و آزمون استرس انقباضی (فصل ۱۷). هیچ‌یک از این روش‌ها در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی آینده‌نگر بررسی نشده‌اند و ارزش اصلی آنها به میزان پایین نتایج منفی کاذب آنها مربوط می‌شود. کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶b) توصیه می‌کند این آزمون‌ها در هفته ۳۲ تا ۳۴ بارداری آغاز شوند.

زنان مبتلا به دیابت در بیمارستان پارکلند در یک کلینیک تخصصی عوارض مامایی هر ۲ هفته ویزیت می‌شوند. طی این ویزیت‌ها، نحوه کنترل قند خون بررسی شده و دوز انسولین تنظیم می‌گردد. به بیماران توصیه می‌شود از اوایل سه ماهه سوم شمارش حرکات جنین را داشته باشند. در هفته ۳۴ بارداری، بستری به تمام بیماران تحت درمان با انسولین توصیه می‌گردد. طی بستری در بیمارستان، شمارش حرکات روزانه جنین و پایش ضربان قلب جنین سه بار در هفته ادامه می‌یابد. زایمان برای هفته ۳۸ بارداری برنامه‌ریزی می‌شود.

| جدول ۹-۵۷. مقادیر هدف گلوکز خون مویرگی که توسط خود بیمار اندازه‌گیری می‌شود | |
|---|---------------------|
| نمونه خون | سطح قند خون (mg/dL) |
| ناشتا | ≤ 95 |
| پیش از غذا | ≤ 100 |
| ۱ ساعت پس از غذا | ≤ 140 |
| ۲ ساعت پس از غذا | ≤ 120 |
| ۶۰۰-۲۰۰ | ≥ 60 |
| میانگین (متوسط) | ۱۰۰ |
| HbA _{1c} | $\leq 6\%$ |

که خود بیماران نمی‌توانستند علایم خود را درمان نمایند و به کمک فرد دیگری نیاز داشتند. می‌بایست تلاش برای ایجاد وضعیت یوگلیسمیک در زنان دچار حملات مکرر هیپوگلیسمی با احتیاط صورت گیرد.

Middleton و همکاران (۲۰۱۶) در یک مرور پایگاه داده Cochrane، گزارش کردند که کنترل ضعیف گلوکز (گلوکز ناشتای بالای ۱۲۰ mg/dL) در مقایسه با کنترل شدید یا متوسط با احتمال بیشتر پره‌اکلاپسی، وضع حمل سزارین، و وزن تولد بالای صدک ۹۰ همراه است. از همه مهمتر این که کنترل بسیار شدید (مقادیر ناشتای کمتر از ۹۰ mg/dL) هیچ فایده آشکاری نداشت و موارد هیپوگلیسمی بیشتر بودند. بنابراین، در صورتی که سطح گلوکز خون در زنان مبتلا به دیابت آشکار، به میزان قابل توجهی بالای این میزان ۹۰ mg/dL باشد، می‌توان پیامدهای مطلوب بارداری را انتظار داشت.

سه ماهه دوم

برای شناسایی نقائص لوله عصبی و سایر آنومالی‌ها آلفایتوپروتئین سرم مادر بین هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری اندازه‌گیری شده و برای بیمار سونوگرافی هدفمند انجام می‌شود (فصل ۱۴ را ببینید). سطح آلفایتوپروتئین سرم ممکن است در بارداری‌های همراه با دیابت کمتر بوده و تفسیر را دشوار سازد. از آنجایی که خطر بروز آنومالی‌های مادرزادی در مادران مبتلا به

دوران نفاس

اغلب زنان در ۲۴ ساعت اول پس از زایمان تقریباً به انسولین نیاز ندارند. نیاز به انسولین طی چند روز بعدی ممکن است نوسانات قابل توجهی پیدا کند. عفونت می‌بایست به سرعت تشخیص داده شده و درمان شود. وقتی شرایط مناسب شود، داروهای خوراکی را می‌توان مجدداً تجویز کرد.

مشاوره در دوران نفاس شامل بحث درباره جلوگیری از بارداری است. استفاده از روش مؤثر جلوگیری از بارداری به خصوص در زنان مبتلا به دیابت آشکار اهمیت دارد، چرا که سبب می‌شود بتوان پیش از حاملگی‌های بعدی به کنترل مطلوب قند خون رسید.

دیابت بارداری

۵ درصد بارداری‌ها در سال ۲۰۱۰ در ایالات متحده تحت تأثیر انواع مختلف دیابت بارداری قرار گرفته‌اند. شیوع این بیماری در جهان بسته به نژاد، قومیت، سن و ترکیب بدن و معیارهای غربالگری و تشخیص متفاوت است. بحث‌های متعددی در رابطه با تشخیص و درمان دیابت بارداری وجود دارد. به همین دلیل کنفرانس تکوین اجماع سازمان ملی بهداشت (NIH) (۲۰۱۳) تشکیل شد. کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) هم‌زمان با انتشار یافته‌های این کنفرانس، توصیه‌های خود را به روزرسانی کرد. این دو منبع آنالیز به روزرسانی شده‌ای از مشکلات مرتبط با این تشخیص فراهم کردند و رویکردی جامع در شناسایی و درمان زنان مبتلا به دیابت بارداری ارائه کردند که در ادامه بحث می‌شود.

لغت بارداری بدین معنی است که دیابت ناشی از بارداری (عمدتاً در اثر تغییرات فیزیولوژیک تشدید یافته در متابولیسم گلوکز) است (فصل ۴). دیابت بارداری به صورت درجات متغیر عدم تحمل نسبت به کربوهیدرات تعریف می‌شود که طی بارداری شروع شده و یا برای اولین بار تشخیص داد می‌شود (۲۰۱۷a، ACOG). چه از انسولین برای درمان استفاده شود یا خیر این تعریف کاربردی است و بدون شک شامل برخی زنان مبتلا به دیابت آشکار از پیش تشخیص داده شده می‌شود.

القای زایمان هنگامی اندیکاسیون دارد که جنین بیش از حد بزرگ نباشد و دهانه رحم مطلوب باشد (فصل ۲۶). Little و همکاران (۲۰۱۵) تولدهای تک قلویی ترم را از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۱ بررسی کرده و گزارش کردند که درصد زنان دیابتی که هر سال قبل از هفته ۲۹ وضع حمل می‌کنند، در مقایسه با کل بیماران مورد مطالعه در این کوهورت، بیشتر است (۳۷ در مقابل ۲۹ درصد). وضع حمل سزارین در زمان ترم یا نزدیک به ترم متداولاً جهت اجتناب از زایمان تروماتیک نوزاد بزرگ در زن مبتلا به دیابت انجام می‌گیرد. در زنان مبتلا به دیابت پیشرفته به ویژه بیماران مبتلا به بیماری‌های عروقی، کاهش احتمال القای موفقیت‌آمیز زایمان دور از زمان ترم نیز سبب افزایش میزان زایمان سزارین می‌شود. در بررسی پیامدهای بارداری زنان دیابتی در دانشگاه Alabama در Birmingham طبق دسته‌بندی White، میزان وضع حمل سزارین و پره‌اکلاپسی با بالا رفتن دسته White افزایش می‌یابد (Bennett، ۲۰۱۵). در یک مطالعه دیگر سطح گلیکوهموگلوبین $< 6/4$ درصد در زمان زایمان به صورت مستقل با وضع حمل سزارین اورژانسی مرتبط بود. این امر نشان می‌دهد که کنترل دقیق قند خون در سه ماهه سوم بارداری از مرگ تأخیری جنین و وضع حمل سزارین به دلایل جنینی می‌کاهد (Miaillhe، ۲۰۱۳). نرخ وضع حمل سزارین در زنان مبتلا به دیابت طی ۴۰ سال گذشته در بیمارستان پارکلند ۸۰ درصد باقی مانده است.

توصیه می‌شود انسولین طولانی‌اثر در روز زایمان با دوز کمتری یا دوز کمتری تجویز شده و یا قطع گردد. می‌بایست طی این مدت از انسولین رگولار جهت تأمین نیازهای مادر استفاده کرد، چرا که میزان نیاز به انسولین پس از زایمان به طور قابل توجهی افت می‌کند. ما به این نتیجه رسیده‌ایم که انفوزیون مداوم انسولین از طریق پمپ کالیبره داخل وریدی بسیار رضایت‌بخش است (جدول ۱۰-۵۷). می‌بایست طی زایمان و بعد از وضع حمل، هیدراتاسیون کافی داخل وریدی صورت گیرد و گلوکز به مقدار کافی تجویز گردد تا قند خون در سطح طبیعی بماند. سطح گلوکز مویرگی یا پلاسمایی می‌بایست به طور منظم چک شوند (به خصوص زایمان فعال) و انسولین رگولار تجویز گردد.

جدول ۱۰-۵۷. درمان با انسولین در طی وضع حمل و زایمان

- در معمول انسولین متوسط الایتر در هنگام خواب تجویز می‌شود.
- در صبحگاهی انسولین تجویز نمی‌شود.
- تزریق داخل وریدی نرمال سالین شروع می‌شود.
- در هنگام شروع مرحله فعال وضع حمل و یا در صورت کاهش سطح گلوکز خون به زیر ۷۰ mg/dL، مایع داخل وریدی از سالین به دگستروز ۵٪ تغییر داده شده و سرعت تجویز آن به ۱۵۰-۱۰۰ mL/hr (۲/۵ mg/kg/min) رسانده می‌شود تا سطح گلوکز خون تقریباً در حد ۱۰۰ mg/dL نگه داشته شود.
- سطح گلوکز خون هر ساعت با استفاده از یک گلوکومتر اندازه‌گیری می‌شود و میزان تزریق گلوکز یا انسولین با توجه به آن تنظیم می‌شود.
- در صورتی که سطح گلوکز به بیش از ۱۰۰ mg/dL برسد انسولین رگولار (سریع‌الانتر) به صورت داخل وریدی و با سرعت ۱/۲۵ U/hr تجویز می‌شود.

جدول ۱۱-۵۷. مقادیر استاندارد برای تشخیص دیابت بارداری

| مقدار تجمعی بالاتر از استاندارد (%) | استانده غلظت گلوکز ^a | | گلوکز پلاسما |
|---|------------------------------------|--------|--------------|
| | mg/dL | mmol/L | |
| ۸/۳ | ۹۲ | ۵/۱ | ناشتا |
| ۱۴/۰ | ۱۸۰ | ۱۰/۰ | OGTT ۱ ساعته |
| ۱۶/۱ ^b | ۱۵۳ | ۸/۵ | OGTT ۲ ساعته |

a: می‌بایست در OGTT ۷۵ گرمی به یکی از این اعداد رسیده و یا فراتر رفت تا تشخیص دیابت بارداری مسجل شود.

b: علاوه بر این، ۱/۷٪ از شرکت‌کنندگان در کوهورت اولیه کورسازی نشوند، چرا که سطح گلوکز ناشتای پلاسما در آنها $< 5/8 \text{ mmol/L}$ (۱۰۵ mg/dL) یا OGTT ۲ ساعته آنها $< 11/1 \text{ mmol/L}$ (۲۰۰ mg/dL) بود و مقدار کل را به ۱۷/۸٪ می‌رسانید.

استفاده از اصطلاح دیابت بارداری توصیه می‌شود تا بتوان نیاز به افزایش نظارت و تشویق زنان به ادامه بررسی پس از زایمان را منتقل نمود. مهم‌ترین پیامد پری‌ناتال، رشد بیش از حد جنین است که می‌تواند سبب تروما به مادر و هم‌چنین جنین شود. احتمال مرگ جنین در دیابت بارداری که به درستی درمان شده باشد با جمعیت عمومی اختلافی ندارد. نکته مهم این است که بیش از نیمی از زنان مبتلا به دیابت بارداری نهایتاً در ۲۰ سال آینده دچار دیابت آشکار می‌شوند و همان‌طور که در صفحات پیشین بحث شد، شواهد مربوط به عوارض طولانی‌مدت شامل چاقی و دیابت در فرزندان به طور روزافزونی رشد پیدا می‌کند.

■ غربالگری و تشخیص

علیرغم وجود بیش از ۵۰ سال پژوهش، هیچ‌گونه توافق عمومی در مورد بهترین روش غربالگری دیابت بارداری وجود ندارد دشواری رسیدن به اجماع عمومی توسط جنجال‌های ایجاد شده پس از انتشار رویکرد تک‌مرحله‌ای توسط پانل اجماع IADPSG^۱ (۲۰۱۰) بیشتر نیز شده است (جدول ۱۱-۵۷). این استراتژی به میزان قابل توجهی تحت توجهی تحت تأثیر نتایج مطالعه هیوگلیسمی و پیامدهای نامطلوب بارداری (HAPO) که در ادامه توصیف می‌شود بوده است. با وجود اینکه ADA (۲۰۱۷a) این روش جدید را پذیرفت، اما کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) از تست تحمل ۷۵ گرم گلوکز خوراکی منفرد حمایت نکرد. در عوض این کالج هم‌چنان رویکرد دو مرحله‌ای را در تشخیص دیابت بارداری توصیه می‌کند. همین‌طور کنفرانس

تکوین اجماع NIH نیز در سال ۲۰۱۳ به این نتیجه رسید که شواهد کافی در حمایت از رویکرد تک مرحله‌ای وجود ندارد. رویکرد دو مرحله‌ای توصیه شده با غربالگری عمومی یا انتخابی و برحسب خطر با استفاده از تست چالش گلوکز ۱ ساعته با ۵۰ گرم گلوکز خوراکی آغاز می‌شود. شرکت‌کنندگان در کنفرانس

جدول ۱۲-۵۷. توصیه‌هایی در مورد راهکارهای غربالگری برای شناسایی دیابت بارداری (GDM) با توجه به ارزیابی خطر^a

| |
|---|
| ارزیابی خطر GDM: باید در نخستین ویزیت پره‌ناتال مشخص شود |
| کم‌خطر: اگر همه موارد زیر وجود داشته باشند آزمایش قندخون به طور روتین لازم نیست: |
| مادر عضو اقلیتی باشد که شیوع GDM در آنها پایین است |
| مورد شناخته شده دیابت در بستگان درجه ۱ وجود نداشته باشد |
| سن کمتر از ۲۵ سال |
| وزن مادر قبل از بارداری طبیعی بوده باشد |
| وزن مادر هنگام تولد طبیعی بوده باشد |
| سابقه‌ای از متابولیسم غیرطبیعی گلوکز وجود نداشته باشد |
| سابقه‌ای از پیامدهای نامطلوب مامایی وجود نداشته باشد |
| خطر متوسط: اندازه‌گیری گلوکز خون در ۲۴-۲۸ هفتگی به یکی از روش‌های زیر باید انجام شود: |
| آزمون دو مرحله‌ای: آزمون چالش ۵۰ گرم گلوکز خوراکی (GCT)، و در صورت وجود مقادیر آستانه‌ای در GCT به دنبال آن آزمون تشخیصی تحمل (OGTT) ۱۰۰ گرم گلوکز |
| آزمون یک مرحله‌ای: آزمون تشخیصی تحمل (OGTT) ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی در تمام افراد انجام شود. |
| پرخطر: در صورت وجود یا بیش از یکی از موارد زیر، بررسی گلوکز خون با استفاده از یکی از روش‌های ذکر شده در بالا در اولین فرصت ممکن انجام شود: |
| چاقی شدید |
| سابقه خانوادگی قوی دیابت نوع ۲ |
| وجود سابقه قبلی GDM، اختلال متابولیسم گلوکز و یا گلوکزوری. در صورتی که GDM تشخیص داده نشود باید بررسی گلوکز خون مجدداً در ۲۴-۲۸ هفتگی و یا هر زمانی که علائم و نشانه‌های مطرح‌کننده هیپرگلیسمی دیده شدند انجام شود. |
| ^a معیار پنجمین کنفرانس عملی بین‌المللی در مورد دیابت بارداری |

خوراکی ۳ ساعته با ۱۰۰ گرم گلوکز (OGTT) انجام می‌شود.

در غربالگری ۵۰ گرمی، سطح گلوکز پلاسما ۱ ساعت پس از مصرف ۵۰ گرم گلوکز خوراکی بدون توجه به ساعت روز یا زمان آخرین وعده غذایی اندازه‌گیری می‌شود. در مروری که اخیراً انجام شده است حساسیت کلی آستانه 140 mg/dL بسته به آستانه ۱۰۰ گرمی مورد استفاده برای تشخیص بین ۷۴ تا ۸۳ درصد بود (Van Leeuwen, ۲۰۱۲). میزان حساسیت برای آستانه غربالگری ۵۰ گرمی 135 mg/dL به ۷۸ تا ۸۵ درصد افزایش پیدا کرد. نکته مهم این است که ویژگی در آستانه 140 mg/dL ، ۷۲ تا ۸۵ درصد بود که در آستانه 135 mg/dL به ۶۵ تا ۸۱ درصد سقوط کرد. با استفاده از آستانه 130 mg/dL ،

کارگروه بین‌المللی دیابت بارداری استفاده از کرایتریای غربالگری انتخابی که در جدول ۱۲-۵۷ نشان داده شده است را توصیه کرده‌اند. غربالگری عمومی نیز مورد قبول است. بر عکس، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) توصیه می‌کند که غربالگری عمومی زنان باردار با استفاده از آزمایش گلوکز خون در آزمایشگاه انجام شود. پیشنهاد شده است که تلاش برای شناسایی ۱۰ درصد زنانی که نباید غربالگری شوند، بر پیچیدگی غیر ضروری می‌افزاید. غربالگری می‌بایست بین هفته ۲۴ و ۲۸ بارداری در زنانی که در ابتدای بارداری عدم تحمل نسبت به گلوکز نداشته‌اند انجام شود. در ادامه این تست غربالگری ۵۰ گرمی، اگر نتایج غربالگری از غلظت تعیین شده‌ای از گلوکز پلاسما فراتر باشد، یک تست تشخیصی تحمل گلوکز

جدول ۱۳-۵۷. تشخیص GDM با استفاده از مقادیر آستانه‌ای گلوکز در آزمون تحمل خوراکی ۱۰۰g^a گلوکز^b و

| زمان | NDDG ^c | | Carpenter-Constan ^d | |
|---------|-------------------|---------|--------------------------------|---------|
| | (mmol/L) | (mg/dL) | (mmol/L) | (mg/dL) |
| ناشتا | ۵/۸ | ۱۰۵ | ۵/۸ | ۹۵ |
| یک ساعت | ۱۰/۶ | ۱۹۰ | ۱۰/۶ | ۱۸۰ |
| دو ساعت | ۹/۲ | ۱۶۵ | ۹/۲ | ۱۵۵ |
| سه ساعت | ۸ | ۱۴۵ | ۸ | ۱۴۰ |

a: این آزمون را باید هنگامی انجام داد که بیمار ناشتا باشد.

b: برای تشخیص مثبت لازم است که به دو مورد یا بیشتر از غلظت‌های گلوکز پلاسمای وریدی که در فهرست آورده شده است، رسیده یا از آن فراتر رود.

c: سطح گلوکز سرمی

d: سطح گلوکز پلازما یا سرم

درمان شده در مقایسه با گروه کنترل میزان ماکروزومی ۵۰٪ کاهش داشته، موارد سزارین کمتر بوده و میزان دیستوشی شانه به میزان قابل توجهی (۱/۵٪ در برابر ۴٪) کاهش یافته بود.

براساس این دو مطالعه، کارگروه سرویس‌های پیشگیری ایالات متحده (۲۰۱۴) غربالگری عمومی را در زنان کم‌خطر پس از هفته ۲۴ بارداری توصیه می‌کند. با این حال، کارگروه به این نتیجه رسید که شواهد مربوط جهت ارزیابی تعادل میان فواید و مضرات غربالگری پیش از هفته ۲۴ بارداری کافی نیست. واضح است که اجماع بین‌المللی در رابطه با مطلوب‌ترین تست تحمل گلوکز جهت تشخیص دیابت بارداری وجود ندارد. امروزه سازمان جهانی بهداشت (۲۰۱۳) و انجمن دیابت آمریکا (۲۰۱۷a) تست تحمل گلوکز خوراکی ۲ ساعته با ۷۵ گرم گلوکز را پیشنهاد می‌کنند. با این حال کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a)، تست OGTT سه ساعت با مصرف ۱۰۰ گرم گلوکز پس از یک شب ناشتایی را پیشنهاد می‌کند. معیار تفسیر تست تحمل گلوکز ۱۰۰ گرمی تشخیصی در جدول ۱۳-۵۷ نشان داده شده‌اند. Harper و همکاران (۲۰۱۶) در بررسی ثانویه کارآزمایی درمانی شبکه واحدهای طب مادر - جنین، گزارش

افزایش مختصر در حساسیت و کاهش بیشتری در ویژگی مشاهده شد (Donovan, ۲۰۱۳). با این حال، در نبود شواهد واضح که از یکی از مقادیر آستانه نسبت به دیگری حمایت کند، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a)، استفاده از هر یک از این مقادیر را برای آستانه غربالگری آزمون ۵۰ گرمی، مجاز می‌داند. ما در بیمارستان پارکلند هم‌چنان از آستانه ۱۴۰mg/dL در تست ۱۰۰ گرمی استفاده می‌کنیم.

توجیه غربالگری و درمان بیماران مبتلا به دیابت بارداری با مطالعه Crowther و همکاران (۲۰۰۵) تقویت گردید. آنها ۱۰۰۰ زن مبتلا به دیابت بارداری بین هفته‌های ۲۴ و ۳۴ بارداری را به دو گروه تقسیم کردند که طی آن در گروه مداخله توصیه‌های غذایی به علاوه پایش گلوکز خون و انسولین‌تراپی انجام می‌شود و گروه دیگر تحت مراقبت‌های روتین پره‌ناتال قرار می‌گرفتند. اگر قند خون بیماران پس از ناشتایی در طول شب $> 100 \text{ mg/dL}$ و ۲ ساعت پس از مصرف محلول حاوی ۷۵ گرم گلوکز بین ۱۴۰ و 198 mg/dL بود، زنان مبتلا به دیابت بارداری بودند. در زنان گروه مداخله خطر عوارض سوء بارداری نظیر مرگ پری‌ناتال، دیستوشی شانه، شکستگی استخوان‌های جنین و فلج عصبی جنین به طور قابل توجهی کمتر بود. ماکروزومی که به صورت وزن هنگام تولد ≤ 4000 گرم تعریف می‌شود در ۱۰ درصد از بارداری‌های گروه مداخله در مقایسه با ۲۱ درصد در گروه کنترل رخ داد. نرخ زایمان سزارین تقریباً در دو گروه مطالعه برابر بود.

نتایج کارآزمایی بالینی تصادفی که در شبکه واحدهای طبی مادر و جنین بر روی ۹۵۸ زن انجام شده است کمی متفاوت است (Landon, ۲۰۰۹). هدف از طراحی این مطالعه این بود که مشاهده شود آیا در زنانی که دچار دیابت بارداری خفیف هستند مشاوره رژیم غذایی و پایش گلوکز در مقایسه با مراقبت‌های مامایی استاندارد منجر به کاهش میزان عوارض پری‌ناتال می‌شود یا خیر. دیابت بارداری خفیف به مواردی گفته می‌شود که میزان گلوکز خون ناشتا کمتر از 95 mg/dL باشد. در این مطالعه هیچ‌گونه تفاوتی در میزان عوارض ترکیبی شامل مرده‌زایی، هیپوگلیسمی نوزادی، هیپرانسولینمی، هیپربیلیروبینمی و ترومای زایمانی در این دو گروه مشاهده نشده است. نکته مهم اینجاست که تجزیه و تحلیل‌های بیشتر نشان داد که در گروه

درمان درجات خفیف‌تر عدم تحمل کربوهیدرات تغییر معناداری در پیامدهای بالینی ایجاد نمی‌کند. ما نیز با آنها موافقیم که تا زمانی که کارآزمایی‌های بالینی فواید این کار را ثابت نکنند، تغییر معیار توجیهی ندارد. اخیراً کنفرانس تکوین اجماع NIH در سال ۲۰۱۳ از این نظریه پشتیبانی کرده است.

گروه مطالعه انجمن بین‌المللی دیابت و بارداری

IADPSG یک کنفرانس کارگروهی را درباره تشخیص و طبقه‌بندی دیابت بارداری در سال ۲۰۰۸ حمایت کرد. پس از مرور نتایج مطالعه HAPO، پانلی تشکیل شد تا توصیه‌هایی درباره تشخیص و طبقه‌بندی هیپرگلیسمی طی بارداری تکوین یابند. این پانل همان‌طور که در جدول ۴-۵۷ نشان داده شده است تشخیص دیابت آشکار را طی بارداری میسر می‌کند. این پانل هم‌چنین رویکردی تک مرحله‌ای در تشخیص دیابت بارداری با استفاده از OGTT ۲ ساعته با ۷۵ گرم گلوکز توصیه می‌کند. مقادیر آستانه ناشتا، پس از ۱ ساعت و ۲ ساعت متوسط غلظت قند خون از مطالعه کوهورت HAPO در نظر گرفته شدند. این مقادیر آستانه با استفاده از Odds ratio دلخواه ۱/۷۵ را نتایج شامل وزن هنگام تولد LGA و سطح پپتید C بند نافت سرم بیشتر از صدک ۹۰ تخمین گردید. در صورتی که تنها به یکی از این مقادیر آستانه رسیده شود و یا از آنها فراتر رود می‌توان تشخیص دیابت بارداری را گذاشت (جدول ۱۱-۵۷ را ببینید).

تخمین زده می‌شود که به کار گرفتن این توصیه‌ها شروع دیابت بارداری را در ایالات متحده به ۱۷/۸ درصد افزایش می‌دهد! به بیان دیگر تعداد زنان مبتلا به دیابت بارداری خفیف تقریباً سه برابر می‌شود بدون اینکه شواهدی به نفع مزایای درمانی وجود داشته باشد (Cundy, ۲۰۱۲). Feldman و همکاران (۲۰۱۶)، در بررسی قبل - بعد بر روی بیش از ۶۰۰۰ زن، به کارگیری الگوی IADPSG را مورد ارزیابی قرار دادند. این رویکرد جدید موجب افزایش قابل توجه میزان تشخیص دیابت بارداری شد اما در مقایسه با رویکرد دو مرحله‌ای، از میزان ماکروزومی نکاست. قابل توجه است که با استفاده از توصیه‌های

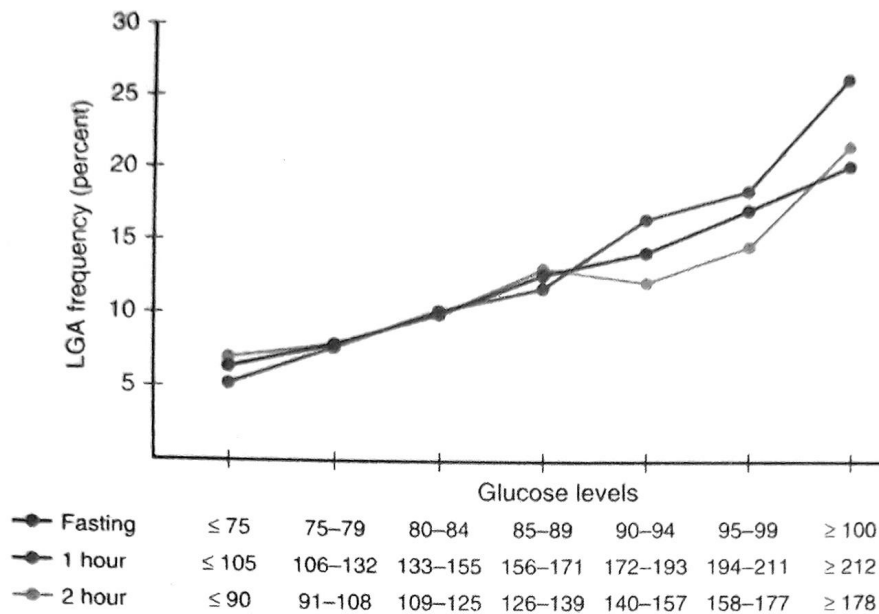
گردند که زمانی که با معیار Carpenter-Coustan یا NDDG^۱ تشخیص داده شدند، از درمان سود می‌برند. با این حال، در معیار Carpenter-Coustan تعداد مورد نیاز برای درمان، به منظور پیشگیری از دیس‌توش‌شانه بیشتر بود. ما در بیمارستان پارکلند، همچنان از معیار NDDG برای تشخیص استفاده می‌کنیم. معیار توصیه شده برای OGTT ۷۵ گرمی در جدول ۱۱-۵۷ نمایش داده شده است.

مطالعه هیپرگلیسمی و پیامدهای نامطلوب بارداری

این مطالعه یک مطالعه اپیدمیولوژیک ۷ ساله بود که توسط ۱۵ مرکز در ۹ کشور که همگی با هم گروه همکاری تحقیقاتی مطالعه HAPO (۲۰۰۸) را تشکیل می‌دادند بر روی ۲۳۳۲۵ زن باردار انجام شد. هدف از انجام این مطالعه تعیین رابطه میان سطوح مختلف عدم تحمل گلوکز در سه ماهه سوم بارداری با عوارض نامطلوب نوزادی در زنان مبتلا به دیابت بارداری بود. این زنان باردار بین هفته ۲۴ تا ۳۲ بارداری تحت آزمایش تحمل گلوکز با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی (پس از یک شب ناشتایی) قرار گرفتند. سطح گلوکز خون قبل از انجام آزمایش در حالت ناشتا و سپس ۱ و ۲ ساعت پس از خوردن گلوکز اندازه‌گیری شد. افرادی که به این زنان مراقبت‌های بارداری ارائه می‌دادند از نتایج آزمایش آگاه نمی‌شدند مگر در مواردی که سطح گلوکز اندازه‌گیری شده در حدی بود که نیازمند درمان بود و نتیجتاً فرد از مطالعه خارج می‌شد. مقادیری که در سه نوبت آزمایش اندازه‌گیری می‌شدند به هفت گروه تقسیم شده (تصویر ۶-۵۷) و با توجه به بیشتر بودن وزن نوزاد از صدک ۹۰ (LGA)، زایمان سزارین بدون علت ثانویه، هیپوگلیسمی بالینی نوزاد و بیشتر بودن سطح پپتید C در خون بند ناف و سرم نوزاد از صدک ۹۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. احتمال وقوع هر کدام از عوارض با در نظر گرفتن پایین‌ترین گروه به عنوان گروه مرجع - به عنوان مثال گلوکز ناشتای پلاسمای مساوی و کمتر از ۷۵mg/dL - محاسبه شد. یافته‌ها به‌طور کلی حاکی از این بودند که در تمامی سنین بارداری مورد مطالعه افزایش گلوکز پلاسما با افزایش عوارض نامطلوب همراه بود. Ecker و Greene (۲۰۰۸) به این نتیجه رسیدند که

1- National Diabetes Data Group

2- Large for Gestational Age



تصویر ۵۷-۶ مطالعه هیپرگلیسمی و عوارض نامطلوب بارداری (HAPO). میزان تولد نوزادانی با وزن بیشتر یا مساوی صدک ۹۰ برای سن بارداری به ازای مقادیر مختلف سطح گلوکز ناشتا و گلوکز ۱ ساعته و ۲ ساعته پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی ترسیم شده است.

همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) پس از در نظر گرفتن این یافته‌ها هنوز رویکرد دو مرحله‌ای غربالگری و تشخیص دیابت بارداری را توصیه می‌کند. در این پانل بهبودی قابل توجهی در پیامدهای مادری و پرناتال رخ نداد که بتواند سه برابر شدن میزان بروز دیابت بارداری به استفاده از رویکرد تک مرحله‌ای را جبران کند. ما از این تصمیم‌گیری حمایت می‌کنیم.

■ تأثیرات بر روی مادر و جنین

عوارض نامطلوب نوزادی در دیابت بارداری با سایر موارد دیابت تفاوت مهمی دارد. ناهنجاری‌های نوزادی، مگر در مواردی که مادر دیابت آشکار دارد، افزایش نمی‌یابد (Sheffield, ۲۰۰۲). در مطالعه‌ای که بر روی بیش از ۱ میلیون زن در پایگاه اطلاعاتی تولدها در سوئد انجام شد، نرخ ناهنجاری‌های مازور به طور مختصری افزایش پیدا کرد (۲/۳ درصد در مقابل ۱/۸ درصد) (Fadl, ۲۰۱۰). نرخ مرده‌زایی در این مطالعه افزایش نداشت. به صورت مشابهی، در بررسی Jovanovic و همکاران (۲۰۱۵) بر روی بیش از ۸۰۰۰۰۰ بارداری بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۱،

IADPSG، میزان وضع حمل سزارین اولیه، بالاتر گزارش شد. علی‌رغم این مضرات قابل توجه، ADA (۲۰۱۳، ۲۰۱۷a) توصیه می‌کند این رویکرد جدید به کار گرفته شود و علت آن مزایای دیده شده در کارآزمایی‌هایی است که طی آنها زنان با استفاده از رویکرد دو مرحله‌ای توصیف شده در صفحات پیشین تشخیص داده شده بودند.

کنفرانس تکوین و اجماع عمومی سازمان‌های ملی بهداشت

پس از تکوین توصیه‌های مختلف، یک کنفرانس تکوین اجماع عمومی NIH (۲۰۱۳) تشکیل گردید. این کنفرانس شامل داده‌های یک کمیته برنامه‌ریزی چندرشته‌ای، مرور سیستماتیک توسط مرکز آزمایشی بر پایه شواهد آژانس پژوهش و کیفیت مراقبت‌های بهداشتی (AHRQ)، نظر متخصصین و یک پانل بدون خطا بود. این پانل نتیجه گرفت که فواید بالقوه‌ای برای استانداردسازی جهانی وجود دارد. با این حال در این پانل شواهد کافی مبنی به کارگیری یک فرآیند تشخیصی تک مرحله‌ای نظیر فرآیند پیشنهادی توسط IADPSG وجود نداشت. علاوه بر این

مادران غیردیابتی گزارش نکردند. این پژوهشگران، این یافته‌های منفی را به درمان موفقیت‌آمیز دیابت بارداری نسبت دادند.

شواهد بسیاری وجود دارند مبنی بر اینکه عوامل رشد شبه انسولینی نیز در تنظیم رشد جنین نقش دارند (فصل ۴۴ را ببینید). این عوامل رشد که از لحاظ ساختاری پلی‌پپتیدهای شبیه پروانسولین هستند تقریباً توسط تمام ارگان‌های جنین تولید می‌شوند و محرک‌های قوی تمایز و تقسیم سلولی محسوب می‌شوند. Luo و همکاران (۲۰۱۲) گزارش نمودند که فاکتور رشد شبه انسولین I- ارتباط قوی با وزن هنگام تولد داشت. همچنین براساس یافته‌های پژوهشگران HAPO، با افزایش سطح گلوکز خون مادر به دنبال OGTT ۷۵ گرم باعث افزایش قابل توجه سطح پپتید C در خون بندناف می‌شود. تقریباً در یک سوم از نوزادانی که در بالاترین دسته‌بندی گلوکز قرار داشتند این سطح بالاتر از صدک ۹۰ بود. سایر عواملی که در ماکروزومی دخیل‌اند عبارت‌اند از فاکتور رشد اپیدرمی، فاکتور رشد فیبروبلاستی، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، لپتین و آدیپونکتین (Grissa, ۲۰۱۰؛ Loukovaara, ۲۰۰۴؛ Mazaki-Tori, ۲۰۰۵).

هیپوگلیسمی نوزادی

هیپرانسولینمی نوزاد می‌تواند سبب تحریک هیپوگلیسمی شدید دقیقی پس از تولد شود، اما تنها سه چهارم این دوره‌ها در ۶ ساعت اول رخ می‌دهد (Harris, ۲۰۱۲). تعریف هیپوگلیسمی نوزادی بحث برانگیز است، و آستانه بالینی توصیه شده از ۳۵ تا ۴۵mg/dL متغیر است. کنفرانس کارگروه NIH راجع به هیپوگلیسمی نوزادی، از آستانه ۳۵mg/dL در نوزادان ترم حمایت کرده است اما ذکر کرده است که این موضوع، کاملاً بر پایه شواهد نیست (Hay, ۲۰۰۹). در نوزادانی که در مطالعه HAPO مورد بررسی قرار گرفتند، بروز هیپوگلیسمی بالینی نوزاد با افزایش مقادیر نتایج OGTT (که در تصویر ۶-۵۷ شرح داده شده است)، افزایش یافت. فراوانی از ۱ تا ۲ درصد متغیر بود، اما در زنانی که سطوح گلوکز ناشتای $\leq 100 \text{ mg/dL}$ داشتند، تا ۴/۶ درصد هم می‌رسید. به صورت مشابهی، Cho و همکاران (۲۰۱۶)، بررسی را بر روی بیش از ۳۰۰۰ زن کره‌ای با انجام آزمون ۵۰ گرمی

میزان مرده‌زایی افزایش نداشت. بالعکس و برخلاف انتظار، در زنانی که سطح گلوکز ناشتای خون در آنها افزایش پیدا کرده بود همانند زنان مبتلا به دیابت آشکار نرخ موارد توجیه نشده مرده‌زایی افزایش پیدا کرده بود. این افزایش احتمال هیپرگلیسمی مادری پیش‌رونده، بر اهمیت شناسایی زنان با شواهد دیابت زمینه‌ای در اوایل بارداری تأکید می‌کند. (جدول ۴-۵۷ را ببینید). پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط با دیابت بارداری همانند زنان مبتلا به دیابت آشکار عبارتند از افزایش شیوع هیپرتانسیون و زایمان سزارین.

ماکروزومی جنین

تأثیر اصلی مرتبط با دیابت بارداری، افزایش اندازه جنین یا ماکروزومی است که تعاریف متفاوتی دارد و به تفصیل در فصل ۴۴ بحث خواهد شد. هدف پری‌ناتال، اجتناب از زایمان دشوار ناشی از ماکروزومی و ترومای هنگام تولد در اثر دیس‌توشی شانه است. Cheng و همکاران (۲۰۱۳) در یک آنالیز گذشته‌نگر بر روی بیش از ۸۰/۰۰۰ زایمان واژینال در زنان چینی، خطر دیس‌توشی شانه را در نوزادان با وزن ≤ 4200 گرم، ۷۶ برابر بیشتر از نوزادان با وزن > 3500 گرم محاسبه کردند. با این حال، نکته مهم این است که odds ratio دیس‌توشی شانه در زنان مبتلا به دیابت کمتر از ۲ بود. با وجود اینکه دیابت بارداری یک ریسک فاکتور قطعی است، اما تنها تعداد اندکی از بارداری‌های همراه با دیس‌توشی شانه را به خود اختصاص می‌دهد.

نوزادان مادران دیابتیک به طور خاص دارای ذخایر چربی بیش از حد در ناحیه تنه و شانه‌ها هستند که آنها را مستعد دیس‌توشی شانه و یا زایمان سزارین می‌کند (Durnwald, ۲۰۰۴؛ McFarland, ۲۰۰۰). خوشبختانه دیس‌توشی شانه حتی در زنان دچار دیابت بارداری ناشایع است. London و همکاران (۲۰۱۱) دیس‌توشی شانه را در تقریباً ۴ درصد زنان مبتلا به دیابت بارداری خفیف در مقایسه با > 1 درصد زنان با نتیجه غربالگری گلوکز 50 گرمی $> 120 \text{ mg/dL}$ شناسایی کردند. با این حال، Buhling و همکاران (۲۰۱۲) در یک مطالعه آینده‌نگر بر روی اندازه‌گیری چربی جنین هیچ اختلافی را میان اندازه‌ها در ۶۳۰ نوزاد متولد شده از مادران دیابتی و ۱۴۲ نوزاد متولد شده از

پلازما در حالت ناشتا به طور یکنواخت کمتر از 95mg/dL و گلوکز ۲ ساعت پس از غذا کمتر از 120mg/dL باقی نماند استفاده از انسولین توصیه می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷a). هنوز مشخص نیست که آیا در زنانی که دچار درجات خفیف‌تر هیپرگلیسمی ناشتا هستند نیز باید از انسولین استفاده کرد یا نه، چرا که هیچ کارآزمایی کنترل شده‌ای وجود ندارد که میزان ایده‌آل قند خون را برای جلوگیری از ایجاد خطر برای جنین تعیین کرده باشد. با این حال مطالعه HAPO در سال ۲۰۰۸ نشان داد که سطوح گلوکز کمتر از آستانه مورد استفاده برای تشخیص دیابت نیز با افزایش خطرات جنینی همراه هستند. پنجمین کنفرانس عملی بین‌المللی در زمینه دیابت بارداری توصیه می‌کند سطح گلوکز مویرگی در حالت ناشتا کمتر یا مساوی 95mg/dL نگه داشته شود (Metzger, ۲۰۰۷).

Hartling و همکاران (۲۰۱۳) در یک مرور سیستماتیک به این نتیجه رسیدند که درمان دیابت بارداری به طور قابل توجهی میزان بروز پره‌اکلامپسی، دیس‌توژی شانه و ماکروزومی را کاهش می‌دهد. به طور مثال، نسبت خطر محاسبه شده به دنیا آوردن نوزاد <4000 گرم پس از درمان، 0.50 بود. این پژوهشگران بیان می‌کنند که خطر نسبت داده شده به این پیامدها پایین است، به خصوص هنگامی که مقادیر گلوکز تنها به طور متوسط افزایش پیدا کرده باشد. نکته مهم این است که این پژوهشگران نتوانستند تأثیری بر روی هیپوگلیسمی نوزادی یا پیامدهای متابولیک در آینده را در فرزندان این بیماران نشان دهند.

رژیم دیابتی

توصیه‌های غذایی به طور کلی شامل رژیم غذایی با مقدار کربوهیدرات کنترل شده کافی برای حفظ فورموگلیسمی و اجتناب از بروز کتوز است. این رژیم به طور متوسط شامل دریافت $30-35\text{kcal/kg}$ در روز است. Moreno-Castilla و همکاران (۲۰۱۳) به طور تصادفی ۱۵۲ زن مبتلا به دیابت بارداری را بر روی رژیم غذایی روزانه شامل ۴۰ یا ۵۵ درصد کربوهیدرات قرار دادند و هیچ اختلافی در سطح انسولین و پیامدهای بارداری مشاهده نکردند. کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a)

OGTT انجام دادند و یافتند که نوزادان مادران دیابتی با نتایج عرب‌الگری $\leq 200\text{mg/dL}$ ، با احتمال ۸۴ برابر نوزادان مادران با نتایج $>140\text{mg/dL}$ ، دچار هیپوگلیسمی می‌شوند. احتمال هیپوگلیسمی نوزادی با سطوح C - پپتید بند ناف ارتباط داشت. اما مهمتر از همه این که این احتمال به صورت مستقل از تشخیص دیابت در مادر، با افزایش وزن تولد، افزایش می‌یافت (Mitanezh, ۲۰۱۴).

چاقی مادر. در زنان مبتلا به دیابت بارداری، BMI مادر یک ریسک فاکتور مستقل برای ماکروزومی جنین است که اثر آن قابل توجه از عدم تحمل گلوکز می‌باشد (Ehrenberg, ۲۰۰۴؛ Mission, ۲۰۱۳). Stuebe و همکاران (۲۰۱۲) یک آنالیز ثانویه بر روی زنان مبتلا به دیابت بارداری خفیف درمان نشده یا زنان با نتایج نرمال تست تحمل گلوکز را تکمیل کردند. آنها به این نتیجه رسیدند که سطوح بالاتر BMI فارغ از سطح قند خون با افزایش وزن هنگام تولد ارتباط داشت. در بررسی بیش از ۶۰۰۰۰ زن باردار، دیابت بارداری در مقایسه با چاقی یا وزن‌گیری هنگام بارداری، کمترین ارتباط را با کسر مرتبط با جمعیت نوزادان LGA داشت (Kim, ۲۰۱۴). بالاترین کسر نوزادان LGA با چاقی مادری و وزن‌گیری بیش از حد طی بارداری در ارتباط بود. به صورت مشابهی، Egan و همکاران (۲۰۱۴) یافتند که در زنان مبتلا به دیابت بارداری، وزن‌گیری بیش از حد طی بارداری شایع است و خطر ماکروزومی جنین را بیشتر افزایش می‌دهد. احتمالاً نحوه توزیع وزن نیز نقش دارد، چرا که خطر دیابت بارداری با چاقی تنه‌ای افزایش می‌یابد. Suresh و همکاران (۲۰۱۲) این نکته را تأیید کردند که افزایش ضخامت چربی زیر جلدی شکم مادر که در هفته‌های ۱۸ تا ۲۲ بارداری توسط سونوگرافی اندازه‌گیری می‌شود با BMI ارتباط داشته و پیش‌گویی‌کننده بهتر دیابت بارداری است.

■ درمان

زنان مبتلا به دیابت بارداری را می‌توان با توجه به سطح گلوکز ناشتای خون به دو دسته عملکردی تقسیم کرد. معمولاً در صورتی که علیرغم استفاده از رژیم غذایی استاندارد، میزان گلوکز

از پایشگری‌های گلوکز شخصی استفاده می‌کردند و گروه دوم شامل ۶۱۵ زن بود که در ویزیت‌های یک هفته در میان مامایی از لحاظ سطح گلوکز خون مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. میزان شیوع نوزادان ماکروزومیک در زنانی که خودشان به طور روزانه سطح گلوکز خوششان را اندازه می‌گرفتند در مقایسه با زنانی که طی ویزیت‌های مامایی مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند کمتر بود و همچنین این زنان پس از تشخیص افزایش وزن کمتری پیدا کردند. یافته‌های این پژوهشگران از روش فعلی پایش گلوکز خون توسط خود بیمار (در بیماران مبتلا به دیابت بارداری که تحت درمان با رژیم غذایی هستند) حمایت می‌کند.

در دیابت بارداری حفظ گلوکز خون در حد مطلوب پس از صرف غذا به پیش از صرف غذا ارجحیت دارد (De Veciana, ۱۹۹۵). ما در بیمارستان پارکلند هنگامی که تأثیر پایش پیش از غذا در زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با رژیم غذایی را بررسی کردیم، نشان دادیم که در زنانی که تحت نظارت پس از غذا قرار داشتند، کاهش قابل توجهی در وزن‌گیری مادر در هفته (۰/۶۳ پوند در هفته در مقابل ۰/۴۵ پوند در هفته) رخ داد. کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) و ADA (۲۰۱۷b) پایش گلوکز خون را چهار بار در روز به صورت ناشتا و ۱ یا ۲ ساعت پس از هر وعده غذایی توصیه می‌کند.

درمان با انسولین

از گذشته انسولین درمان استاندارد زنان مبتلا به دیابت هنگامی که از طریق تغذیه و ورزش به سطح گلوکز هدف رسیده نمی‌شد در نظر گرفته می‌شد. انسولین از جفت عبور نمی‌کند و اغلب می‌توان قند خون را به خوبی کنترل کرد. انسولین به طور تیپیک هنگامی افزوده می‌شود که سطح گلوکز ناشتا به طور پایدار از ۹۵mg/dL در زنان مبتلا به دیابت بارداری فراتر رود. کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) همچنین توصیه می‌کند در زنانی که قند خون ۱ ساعت پس از غذا در آنها به صورت پایدار بیشتر از ۱۴۰mg/dL یا ۲ ساعت پس از غذا بیشتر از ۱۲۰mg/dL است، انسولین آغاز گردد. نکته مهم این است که تمامی این آستانه‌ها از توصیه‌های مربوط به درمان زنان مبتلا به دیابت آشکار استخراج شده است.

توصیه می‌کند مصرف کربوهیدرات؛ به ۴۰ درصد کل کالری محدود شود. کالری‌های باقی‌مانده به صورت ۲۰ درصد پروتئین و ۴۰ درصد چربی تأمین می‌شوند.

اگرچه مناسب‌ترین رژیم غذایی برای زنان مبتلا به دیابت بارداری هنوز مشخص نشده است. Wei و همکاران (۲۰۱۶) در یک متاآنالیز بر روی کارآزمایی‌های رژیم غذایی با شاخص قندی پایین، یافتند که رژیم‌های با میزان بالای کربوهیدرات‌های پیچیده و فیبر رژیمی، از خطر ماکروزومی و احتمال نیاز به مصرف انسولین در زنان مبتلا به دیابت بارداری می‌کاهد. با این حال، محدودیت‌های واضحی در مورد استفاده از رویکردهای مختلف رژیمی به تنهایی وجود دارد. Most و Langer (۲۰۱۲) گزارش کردند که انسولین در کاهش احتمال وزن‌گیری بیش از حد فرزندان زنان چاق مبتلا به دیابت بارداری مفید است. Casey و همکاران (۲۰۱۵b) نیز یافتند که در زنان با چاقی مرضی مبتلا به دیابت خفیف بارداری، درمان با رژیم غذایی به تنهایی، موجب کاهش توده چربی نوزاد یا وزن تولد LGA نشده است.

ورزش

چند کارآزمایی به صورت اختصاصی ورزش را برای زنان مبتلا به دیابت بارداری مورد ارزیابی قرار دادند. کالج زنان و زایمان آمریکا (b و ۲۰۱۷a)، توصیه می‌کند که در طی بارداری فعالیت جسمانی منظم به صورت ترکیب ورزش‌های قدرتی و هوازی انجام شود و این توصیه را در زنان مبتلا به دیابت بارداری نیز پیشنهاد می‌کند. دومت‌آنالیز اخیر ثابت کرده‌اند که برنامه‌های ورزشی ساختارمند در طول بارداری موجب کاهش وزن در طول بارداری می‌شود و حتی از احتمال ایجاد دیابت بارداری می‌کاهد (Russo, ۲۰۱۵؛ Sanabria-Martinez, ۲۰۱۵). ورزش در طول بارداری در زنان مبتلا به دیابت بارداری، سطوح گلوکز خون را نیز کاهش می‌دهد (Jovanovic-Peterson, ۱۹۸۹).

پایش غلظت گلوکز

Hawkins و همکارانش (۲۰۰۸) در مطالعه خود به مقایسه دو گروه از زنان مبتلا به دیابت بارداری که تحت درمان با رژیم غذایی قرار داشتند پرداختند. گروه اول شامل ۳۱۵ زن می‌شد که

بود. به صورت میانگینی از تمام کارآزمایی‌ها، در ۶ درصد زنانی که با گلی‌بوراید درمان شده بودند و ۳۴ درصد زنانی که با متفورمین تحت درمان قرار گرفته بودند، شکست درمان رخ داده بود. در دو مطالعه که این دو داروی خوراکی را با هم مقایسه می‌کرد، درمان با متفورمین با وزن‌گیری مادری کمتر، وزن تولد کمتر، و ماکروزومی کمتر همراه بود. برعکس در کارآزمایی‌هایی که هر دارو را با انسولین مقایسه می‌کرد، میزان شکست درمانی هر دو دارو در این مطالعات یکسان بود. مهمتر از همه این که، در کارآزمایی تصادفی درمان با گلی‌بوراید به عنوان درمان کمکی در کنار رژیم غذایی در ۳۹۵ زن مبتلا به دیابت خفیف بارداری، هیچ‌گونه بهبود قابل توجهی در پیامدهای بارداری در زنان تحت درمان با گلی‌بوراید مشاهده شد (Casey و همکاران؛ ۲۰۱۵a).

نگرانی‌هایی راجع به پیامدهای بالقوه نامطلوب در زنانی که تحت درمان با گلی‌بوراید قرار می‌گیرند، ظاهر شده است. اولاً، همانند متفورمین، گلی‌بوراید از جفت عبور کرده و به غلظت‌هایی در جنین می‌رسد که بیش از دو سوم سطوح مادری است (Caritis, ۲۰۱۳). علاوه بر این، مطالعه‌ای بر روی بیش از ۹۰۰۰ زن مبتلا به دیابت بارداری که با انسولین یا گلی‌بوراید تحت درمان قرار گرفتند، نشانی دهنده افزایش قابل توجهی در بستری‌های واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان، میزان دیسترس تنفسی، و هیپوگلیسمی نوزادی ناشی از مصرف گلی‌بوراید بود (Castillo, ۲۰۱۵).

متفورمین در جنین به غلظت سرمی مشابه سطوح مادری می‌رسد. با این حال، در مطالعه‌ای بر روی ۷۵۱ زن مبتلا به دیابت بارداری که به صورت تصادفی تحت درمان با متفورمین یا انسولین قرار گرفتند، رخداد‌های نامطلوب کوتاه‌مدت پری‌ناتال، بین گروه‌ها تفاوتی نداشت (Rowan, ۲۰۰۸). پیامدها عبارتند از هیپوگلیسمی نوزادی، سندرم دیسترس تنفسی، فتوتراپی، ترومای هنگام تولد، نمره آپگار ۵ دقیقه ≥ 7 ، و تولد پیش از موعد. رشد کلی فرزندان در ۲ سالگی تفاوتی نداشت (Rowan, ۲۰۱۱). با این حال، توزیع چربی در کودکان که در معرض متفورمین قرار گرفته بودند، تمایلی به سمت طرح مطلوب‌تر

در صورت آغاز انسولین، دوز ابتدایی به طور تیپیک ۰/۷-۱ واحد به ازای هر کیلوگرم در روز است که در دوزهای منقسم سحری می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷a). می‌توان از انسولین متوسط‌الانرژی و کوتاه‌اثر استفاده کرد و دوز دارو براساس سطح گلوکز در زمان‌های خاصی از روز تنظیم می‌شود. در بیمارستان برکنه، دوز روزانه انسولین برای شروع به گونه‌ای تقسیم می‌شود که دو سوم آن، صبح قبل از صبحانه و یک سوم آن، عروب قبل از شام تجویز شود. در دوز صبح، یک سوم انسولین رگولار و دو سوم NPH^۱ می‌باشد. در دوز بعدازظهر، نیمی از انسولین رگولار و نیمی از آن NPH می‌باشد. دستورالعمل مصرف انسولین در این زنان یا در یک کلینیک تخصصی سرپایی و یا طی یک بستری کوتاه‌مدت در بیمارستان ارایه می‌شود. همان‌طور که در جدول ۸-۵۷ نشان داده شده است، آنالوگ‌های انسولین نظیر انسولین آسپارت و انسولین لیسپرو شروع اثر سریع‌تری در مقایسه با انسولین رگولار دارند و از نظر تئوری می‌توانند در کنترل قند خون پس از غذا مفید باشند. تجربه استفاده از این آنالوگ‌ها در دیابت بارداری محدود است و Singh و همکاران (۲۰۰۹) نتوانستند فایده مصرف آنها را در مقایسه با انسولین‌های معمول نشان دهند.

داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی

انسولین خط اول ترجیحی برای درمان هیپرگلیسمی مداوم در زنان مبتلا به دیابت بارداری می‌باشد. با این حال، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) و ADA (۲۰۱۷b) اشاره می‌کنند که مطالعات متعددی از بی‌خطر بودن و اثرگذاری گلی‌بوراید (Micronase) یا متفورمین (گلوکوفاز) حمایت می‌کنند (Langer, ۲۰۰۰; Nicholson, ۲۰۰۹; Rowan, ۲۰۰۸; Balsells و همکاران (۲۰۱۵) متآنالیزهایی را بر روی کارآزمایی‌هایی انجام دادند که این داروها را با انسولین یا با هم مقایسه می‌کردند. در هفت کارآزمایی که گلی‌بوراید و انسولین را با هم مقایسه می‌کردند، گلی‌بوراید با وزن تولد بیشتر، ماکروزومی بیشتر، و هیپوگلیسمی نوزادی شایع‌تر در ارتباط بود. در شش کارآزمایی برای مقایسه متفورمین و انسولین، متفورمین با وزن‌گیری مادری کمتر، تولد زودرس بیشتر، و هیپوگلیسمی نوزادی خفیف‌تر همراه

داشت. در کارآزمایی تصادفی کوچکتر بر روی متفورمین، فرزندی که در معرض متفورمین قرار گرفته بودند، در ۱۸ ماهگی کمی سنگین تر بودند، اما شاخص های تکامل اولیه زبان یا حرکت، در مقایسه با فرزندی که در معرض انسولین قرار داشتند، تفاوتی نداشت (Ijaz, ۲۰۱۵).

سازمان غذا و دارو، استفاده از متفورمین و گلی بوراید را برای درمان دیابت بارداری تأیید نکرده است. با این حال، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) هر دوی این داروها را به عنوان انتخاب های قابل قبولی برای کنترل خط دوم قند در زنان مبتلا به دیابت بارداری می شناسد. از آنجا که پیامدهای طولانی مدت هنوز به صورت کامل مورد مطالعه قرار نگرفته اند، انجمن، مشاوره مناسب (شامل مطرح کردن محدودیت ها در اطلاعات ایمنی در حال حاضر) را توصیه می کند.

■ برخورد با جنبه های مامایی

به طور کلی آن دسته از زنان مبتلا به دیابت بارداری که نیاز به درمان با انسولین ندارند به ندرت نیاز به انجام زودهنگام زایمان یا سایر مداخلات پیدا می کنند هیچ اجماعی درباره ارزش و زمان تست جنینی قبل از زایمان وجود ندارد. این تست به طور تیپیک برای زنان مبتلا به دیابت بارداری به دلیل افزایش خطر مرده زایی نگاه داشته می شود. کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) پایش جنینی را در زنان مبتلا به دیابت بارداری و کنترل نامناسب قند خون توصیه می کند. در بیمارستان پارکلند توصیه می شود زنان مبتلا به دیابت بارداری به طور روزانه حرکات جنین خود را در سه ماهه سوم ثبت کنند (فصل ۱۷). به زنان تحت درمان با انسولین پیشنهاد می شود پس از هفته ۳۴ بارداری بستری شوند و پایش ضربان قلب جنین سه بار در هفته انجام می شود.

زنان مبتلا به دیابت بارداری و کنترل مناسب قند خون به صورت انتظاری درمان می شوند. القای الکتیو زایمان جهت پیشگیری از دیس توشی شانه در مقایسه با زایمان خودبه خودی هنوز مورد بحث است. Alberico و همکاران (۲۰۱۷)، کارآزمایی تصادفی شده مختصری را بر روی ۴۲۵ زن مبتلا به دیابت بارداری انجام داده و القای زایمان بین هفته های ۳۸ و ۳۹ را با

درمان انتظاری تا هفته ۴۱ مقایسه کردند. با این که کارآزمایی GINEXMAL تحت تأثیر قرار گرفته بود، اما هیچ تفاوت بالینی معنی داری در میزان وضع حمل سزارین بین دو گروه درمان القایی و انتظاری وجود نداشت (۱۲/۶ در مقابل ۱۱/۸ درصد). با این حال، با القای اولیه زایمان، میزان هیپر بیلی روبینی نوزادی به صورت قابل توجهی بالاتر بود، و میزان دیس توشی شانه سه برابر بیشتر بود که از نظر آماری قابل توجه نبود. در مطالعه کوهورت گذشته نگر بر روی ۸۳۹۲ زن کانادایی مبتلا به دیابت بارداری، Melamed و همکاران (۲۰۱۶) دریافتند که وضع حمل روتین در هفته ۳۸ یا ۳۹ موجب کاهش میزان وضع حمل سزارین می شود اما میزان بستری در واحد مراقبت های ویژه نوزادان افزایش می یابد. کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) توصیه می کند که در زنان مبتلا به دیابت که با رژیم غذایی تحت درمان هستند، القای روتین زایمان قبل از هفته ۳۹ نباید انجام شود. در بیمارستان پارکلند، زنان مبتلا به دیابت که با رژیم غذایی تحت درمان هستند، صرفاً به علت این اندیکاسیون، تحت القای انتخابی زایمان قرار نمی گیرند. با این حال، وضع حمل افراد تحت درمان با انسولین، در هفته ۳۸ بارداری صورت می گیرد.

موضوع مهم دیگر، انجام وضع حمل سزارین انتخابی برای پیشگیری از آسیب های شبکه براکیال در جنین های با رشد بیش از حد می باشد. کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) نتیجه گیری کرده است که اطلاعات کافی برای تعیین این موضوع وجود ندارد که آیا باید به منظور پیشگیری از خطر ترومای هنگام تولد، در زنان مبتلا به دیابت بارداری که جنینشان براساس سونوگرافی وزن تخمینی $\leq 4500g$ دارد، وضع حمل به روش سزارین انجام شود یا خیر. Garabedian و همکاران (۲۰۱۰) تخمین زدند که برای پیشگیری از یک مورد فلج دائمی شبکه براکیال، باید ۵۸۸ وضع حمل سزارین در زنان دیابتی با وزن تخمینی جنین $\leq 4500g$ انجام داد. Scifre و همکاران (۲۰۱۵) در بررسی گذشته نگری بر روی ۹۰۳ زن مبتلا به دیابت بارداری که در فاصله یک ماه از وضع حمل تحت سونوگرافی قرار گرفتند، نشان دادند که تخمین های سونوگرافیک وزن جنین معمولاً موارد LGA را بیش از حد تشخیص می دهد. از میان زنانی که براساس سونوگرافی تخمین زده می شود که جنین شان LGA باشد، تنها

جدول ۱۴-۵۷. پنجمین کنفرانس عملی بین‌المللی: توصیه‌هایی در مورد ارزیابی‌های متابولیک به دنبال بارداری‌هایی که همراه با دیابت بارداری بوده‌اند

| زمان | آزمایش | هدف |
|-------------------------------------|--|---|
| پس از زایمان (۳-۱ روز) | گلوکز خون ناشتا و یا تصادفی | شناسایی دیابت آشکار و پایداری |
| اوایل دوره پس از زایمان (۶-۱۲ هفته) | ۷۵-g ۲-h OGTT | طبقه‌بندی متابولیسم گلوکز در دوران پس از زایمان |
| ۱ سال پس از زایمان | ۷۵-g ۲-h OGTT | ارزیابی متابولیسم گلوکز |
| سالانه | گلوکز پلاسمای ناشتا | ارزیابی متابولیسم گلوکز |
| هر سه سال یک بار | ۷۵-g ۲-h OGTT | ارزیابی متابولیسم گلوکز |
| پیش از بارداری | ۷۵-g ۲-h OGTT | طبقه‌بندی متابولیسم گلوکز |
| طبقه‌بندی انجمن دیابت آمریکا (۲۰۱۳) | | |
| طبیعی | اختلال در گلوکز ناشتا و اختلال در تحمل گلوکز | دیابت شیرین |
| ناشتا < ۱۰۰ mg/dL | ۱۰۰-۱۲۵ mg/dL | $\geq 126 \text{ mg/dL}$ |
| $140 \text{ mg/dL} > 2 \text{ hr}$ | $140-199 \text{ mg/dL} \geq 2 \text{ hr}$ | $200 \text{ mg/dL} \geq 2 \text{ hr}$ |
| هموگلوبین A1C < ۵/۷٪ | ۵/۷-۶/۴٪ | $\geq 6.5\%$ |

تحت غربالگری قرار گرفتند، و کمتر از نیمی از این افراد تحت OGTT ۷۵ گرمی قرار گرفتند. کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) بررسی گلوکز ناشتا یا OGTT ۲ ساعته با ۷۵ گرم گلوکز ۴ تا ۱۲ هفته بعد از زایمان را برای تشخیص دیابت آشکار پیشنهاد می‌کند. ADA (۲۰۱۷a) توصیه می‌کند بررسی حداقل هر ۳ سال در زنان با سابقه دیابت بارداری اما با نتیجه نرمال غربالگری گلوکز پس از زایمان انجام شود.

زنانی که سابقه دیابت بارداری دارند در عین حال در معرض خطر ابتلا به عوارض قلبی-عروقی مرتبط با دیس‌لیپیدمی، پرفشاری خون و چاقی شکمی (سندرم متابولیک) هستند (فصل ۴۸ را ببینید). Kessous و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه‌ای که بر روی ۴۷۹۰۹ زن زایمان کرده انجام دادند، بستری به دلیل عوارض قلبی عروقی را بررسی نمودند. آنها به این نتیجه رسیدند که تقریباً ۵۰۰۰ زن مبتلا به دیابت بارداری به احتمال ۲/۶ برابر بیشتر در اثر مورییدته قلبی عروقی بستری شدند. در مطالعه دیگری، ۴۸۳ زن بین سال‌های ۵ و ۱۰ بعد از تشخیص دیابت خفیف بارداری، تحت بررسی قرار گرفتند (Varner, ۲۰۱۷).

۲۲ درصد واقعاً نوزاد با رشد بیش از حد به دنیا آوردند. با این حال، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶a) اشاره می‌کند که در زنان دیابتی که وزن جنین‌شان $\leq 4500 \text{ g}$ تخمین زده می‌شود، سزارین پروفیلاکتیک انجام شود.

■ ارزیابی پس از زایمان

توصیه‌های مربوط به ارزیابی پس از زایمان براساس احتمال ۵۰ درصدی ابتلای زنان مبتلا به دیابت، دیابت آشکار طی ۲۰ سال آینده تکوین یافته‌اند (O'Sullivan, ۱۹۸۲). بنا بر توصیه پنجمین کنفرانس عملی دیابت بارداری، زنانی که مبتلا به دیابت بارداری هستند باید پس از زایمان با استفاده از آزمایش تحمل گلوکز خوراکی با ۷۵ گرم گلوکز تحت ارزیابی قرار گیرند (Metzger, ۲۰۰۷). این توصیه‌ها به همراه دسته‌بندی انجمن دیابت آمریکا (۲۰۱۷b) در جدول ۱۴-۵۷ آورده شده‌اند. Eggleston و همکاران (۲۰۱۶) اطلاعات ادعای بیمه را بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳ بررسی کردند و دریافتند که تنها ۲۴ درصد زنانی که در بارداری دچار دیابت حاملگی شدند، در طول یکسال بعد از زایمان

exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion No. 650. December 2015, Reaffirmed 2017b

American Diabetes Association: Classification and diagnosis of diabetes—2017. *Diabetes Care* 40(1 Suppl):S005, 2017a

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 36(Suppl 1):S11, 2013

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care* 40(1 Suppl):S114, 2017b

Arin CS, Taylor R: Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 51:1041, 2008

Bacon S, Schmid J, McCarthy A, et al: The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am J Obstet Gynecol* 213(2):236.e1, 2015

Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al: Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 350:h102, 2015

Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al: Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care* 31(1 Suppl):S61, 2008

Bargiota A, Koroula M, Tsironi E, et al: Diabetic papillopathy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 118:457, 2011

Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al: Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 353:i1753, 2016

Bennett SN, Tita A, Owen J, et al: Assessing White's classification of pregestational diabetes in a contemporary diabetic population. *Obstet Gynecol* 125(5):1217, 2015

Beatal Y, Reichman B, Shiff Y, et al: Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks gestation). *Pediatrics* 128:e848, 2011

Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, et al: Outcomes of extremely preterm infants born to insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 137(6):e20153424, 2016

Bradley RJ, Nicolaides KH, Brudenell JM: Are all infants of diabetic mothers "macrosomic"? *BMJ* 297:1583, 1988

Bryant SN, Herrera CL, Nelson DB, et al: Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Neonatal Perinatal Med* 10:17, 2017

Buhling KJ, Doll I, Siebert G, et al: Relationship between sonographically estimated fetal subcutaneous adipose tissue measurements and neonatal skin-fold measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39:558, 2012

Caritis SN, Hebert MF: A pharmacologic approach to the use of glyburide in pregnancy. *Obstet Gynecol* 121(6):1309, 2013

Casey BM, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, et al: Glyburide in women with mild gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 126(2):303, 2015a

Casey BM, Mele L, Landon MB, et al: Does maternal body mass index influence treatment effect in women with mild gestational diabetes? *Am J Perinatol* 32(1):93, 2015b

Castillo WC, Boggess K, Stürmer T, et al: Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr* 169(5):452, 2015

Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, et al: Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 189(6):1698, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: Diabetes report card 2014. Updated 2015. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/reports/reportcard.html>. Accessed November 9, 2017

Centers for Disease Control and Prevention: National diabetes statistics report, 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>. Accessed November 9, 2017

Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, et al: Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 197:404.e1, 2007

Cheng YK, Lao TT, Sahota DS, et al: Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations. *Int J Gynecol Obstet* 120:249, 2013

Cho HY, Jung I, Kim SJ: The association between maternal hyperglycemia and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus patients: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 95(36):e4712, 2016

Combs CA: Continuous glucose monitoring and insulin pump therapy for diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(10):2025, 2012

Coustan DR: Delivery: timing, mode, and management. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG (eds): *Diabetes in Women: Adolescence, Pregnancy, and Menopause*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 352:2477, 2005

Cundy T: Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes—a pause for thought? *Diabet Med* 29(2):176, 2012

Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM: Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 113(5):1001, 2009

Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, et al: Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 182:901, 2000

محققان هیچ‌گونه خطر افزایش یافته‌ای برای ایجاد سندرم متابولیک در بارداری‌های بعدی گزارش نکردند. با این حال، در صورتی که دیابت بارداری حداقل در یکی از بارداری‌های بعدی رخ دهد، احتمال دیابت بعدی حدود چهار برابر افزایش می‌یابد.

■ دیابت بارداری راجعه

در متآنالیزی بر روی گزارشات منتشر شده بین سال‌های ۱۹۷۳ و ۲۰۱۴، مجموع میزان عود دیابت بارداری، ۴۸ درصد گزارش شد (Schwartz, ۲۰۱۵). این میزان در افرادی که بارداری اولشان بود کمتر (۴۰ درصد) از مولتی‌پارها (۷۳ درصد) بود. همین محققان، BMI مادری، مصرف انسولین، ماکروزومی جنین، و وزن‌گیری بین بارداری‌ها را به عنوان عوامل خطر دیگر عود دیابت بارداری شناسایی کردند (Schwartz, ۲۰۱۶). بنابراین به نظر می‌رسد تغییر عادت روش زندگی شامل کنترل وزن و ورزش کردن در بین دفعات بارداری احتمالاً بتواند از عود دیابت بارداری جلوگیری کند. Guelfi و همکارانش (۲۰۱۶) تعدادی از را به طور تصادفی در برنامه ورزشی که قبل از ۱۴ هفته‌گی بارداری شروع می‌شد، قرار دادند و عود دیابت بارداری را در آنها بررسی کردند. آنها نتوانستند میزان کمتر عود دیابت بارداری را در این زنان در بارداری بعدی‌شان ثابت کنند. در جهت مخالف، Ehrlich و همکاران (۲۰۱۱) به این نتیجه رسیدند که کاهش حداقل دو واحد از BMI، خطر دیابت بارداری را در زنان دچار اضافه وزن یا زنان چاق در اولین بارداری کاهش می‌دهد.

منابع

Adane AA, Mishra GD, Tooth LR: Diabetes in pregnancy and childhood cognitive development: a systematic review. *Pediatrics* 137(5):pii:e20154234, 2016

Alberico S, Erenbourg A, Hod M, et al: Immediate delivery or expectant management in GDM at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG* 124(4):669, 2017

Alvarez JR, Fechner AJ, Williams SF, et al: Asymptomatic bacteriuria in pregestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinat* 27(3):231, 2010

Ambia AM, Seacely AR, Macias D, et al: The impact of baseline proteinuria in pregnancy in a contemporary diabetic population. Presented at the 38th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 29-February 3, 2018

American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy PPP—Updated 2016. Available at: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>. Accessed November 5, 2017

American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of diabetes mellitus in pregnancy. Technical Bulletin No. 92, May 1986

American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal macrosomia. Practice Bulletin No. 173, November 2016a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Pregestational diabetes

فصل ۵۸



اختلالات اندوکراین @khu_medical

همچنین با برخی اختلالات اندوکراین ارتباط دارد که تا حدودی ناشی از اختلال عملکرد خودایمنی می‌باشند. تظاهرات بالینی این اختلالات ناشی از تعامل پیچیده میان عوامل ژنتیکی، محیطی و اندوژن است که سیستم ایمنی را در مقابل سلول‌های هدف‌گذاری شده درون اعضای اندوکراین فعال می‌کند. یک نمونه خارق‌العاده از این اقدامات، مطالعاتی هستند که جایگزینی سلول‌های جنینی که طی بارداری وارد بدن مادر شده‌اند را درون احشای مادر نشان می‌دهند. این سلول‌ها بعدها سبب تحریک تولید آنتی‌بادی، تخریب بافتی و اندوکرینوپاتی‌های خودایمنی می‌شوند.

اختلالات تیروئید

به‌طورکلی بیماری‌های تیروئید در زنان جوان شایع است و بنابراین به میزان شایعی طی بارداری با آنها برخورد می‌شود. میان کارکرد تیروئید مادر و جنین رابطه نزدیکی وجود داشته و داروهایی که بر روی تیروئید مادر اثر می‌گذارند تیروئید جنین را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. وجود آنتی‌بادی‌های تیروئید با افزایش سقط‌های زودهنگام همراهی داشته و تیروتوکسیکوز کنترل نشده و هیپوتیروئیدسم درمان نشده هر دو بر روی نتیجه بارداری اثرات نامطلوب دارند. در نهایت شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه شدت بیماری‌های خودایمنی تیروئید در دوران بارداری کاهش پیدا کرده و پس از پایان این دوران افزایش می‌یابد.

بارداری و فیزیولوژی تیروئید

هیپرتیروئیدسم

هیپوتیروئیدسم

هیپوتیروئیدسم بدون علامت (تحت بالینی)

کمبود ید

هیپوتیروئیدسم مادرزادی

تیروئیدیت پس از زایمان

بیماری ندولار تیروئید

بیماری‌های پاراتیروئید

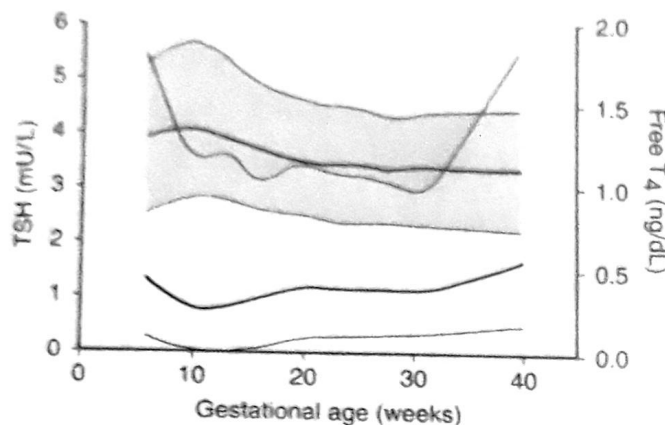
اختلالات غده آدرنال

بیماری‌های هیپوفیز

در تعداد کمی از موارد، ساینز غده تیروئید افزایش می‌یابد، با این حال ما از اهمیت این موضوع آگاهی کافی نداریم.

J. Whitridge Williams (1903)

در سال ۱۹۰۳، راجع به اختلالات متعدد اندوکراین اطلاعات کمی وجود داشت. با این حال، اختلالات اندوکراین به دلیل ترشح هورمون‌ها ارتباط نزدیکی با بارداری دارند. در واقع برخی از هورمون‌ها در مقادیری بیش از حد ترشح می‌شوند. یک نمونه بسیار خوب، لاکتوژن جفتی در دیابت است که شایع‌ترین اختلال اندوکراین در دوران بارداری می‌باشد (فصل ۵۷). بارداری



تصویر ۱-۵۸ مقادیر هورمون محرک تیروئید (TSH) در سرم به ازای سنین مختلف بارداری (خطوط سیاه) و سطوح تیروکسین آزاد (T4) (خطوط آبی). این اطلاعات از مطالعه بر روی ۱۷۲۹۸ زن باردار به دست آمده است. در هر کدام از رنگ‌ها خط کلفت پیوسته نشانگر صدک ۵۰ بوده و خطوط ظریف‌تری که در بالا و پایین دیده می‌شوند صدک‌های ۲/۵ و ۹۷/۵ را نشان می‌دهند. (اطلاعات برگرفته از Casey, ۲۰۰۵; Dashe, ۲۰۰۵).

(Escobar, ۲۰۰۴; Sarkhail, ۲۰۱۶).

■ خودایمنی و بیماری‌های تیروئید

اغلب بیماری‌های تیروئید به گونه‌ای تفکیک‌ناپذیر با وجود آنتی‌بادی علیه ۲۰۰ بخش مختلف سلول تیروئیدی همراه هستند. تعدادی از این آنتی‌بادی‌ها به درجاتی باعث تحریک عملکرد تیروئید و یا مهار آن شده و یا باعث التهاب تیروئید می‌شوند که می‌تواند منجر به تخریب سلول‌های فولیکولار شود. در اغلب موارد این حالت‌ها با هم تداخل داشته و یا حتی ممکن است به همراه هم دیده شوند.

آنتی‌بادی‌های محرک تیروئید که ایمونوگلوبولین‌های محرک تیروئید (TSI)^۱ نیز نامیده می‌شوند به گیرنده تیروتروپین متصل شده و باعث فعال شدن آن می‌شوند که منجر

■ بارداری و فیزیولوژی تیروئید

بارداری تأثیر قابل توجهی بر روی فیزیولوژی تیروئید مادر می‌گذارد. تغییرات ساختاری و عملکردی طبیعی این غده گاه تشخیص آنومالی‌های تیروئید را مشکل می‌سازد. این موارد به تفصیل بیشتر در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند و تغییرات طبیعی سطوح هورمون‌ها نیز در ضمیمه آورده شده‌اند. در ابتدا غلظت گلوبولین متصل‌شونده به تیروئید در سرم مادر همگام با افزایش سطح کلی هورمون و یا سطح تیروئید متصل به گلوبولین افزایش می‌یابد (تصویر ۱۶-۴). در حال حاضر تیروتروپین یا همان هورمون محرک تیروئید (TSH) در غربالگری و تشخیص بسیاری از اختلالات تیروئید نقش اساسی دارد. سطح TSH سرم در اوایل بارداری به دلیل تحریک ضعیف‌گیرنده TSH در اثر مقادیر زیاد hCG (گنادوتروپین کوریونیک انسانی) مترشح از تروفوبلاست جفتی، کاهش می‌یابد. از آنجایی که TSH از جفت عبور نمی‌کند، هیچ اثر مستقیم جنینی ندارد. طی ۱۲ هفته اول بارداری که سطح hCG ماکزیمم است، ترشح هورمون تیروئید تحریک می‌شود. تیروکسین آزاد سرمی (Tu) که متعاقباً افزایش می‌یابد، هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) هیپوتالاسمی را مهار کرده و در عوض ترشح TSH از هیوفیز را محدود می‌نماید (تصویر ۱-۵۸). به همین علت هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) در سرم مادر قابل اندازه‌گیری نیست. TRH سرم نوزاد از میانه بارداری قابل اندازه‌گیری می‌شود اما افزایشی در آن دیده نمی‌شود.

در طول دوران بارداری تیروکسین مادری به نوزاد منتقل می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷). تیروکسین مادری برای تکامل طبیعی مغز نوزاد، به ویژه در دورانی که عملکرد تیروئید خود نوزاد هنوز تکامل نیافته، اهمیت دارد (Bernal, ۲۰۰۷; Korevaar, ۲۰۱۶). حتی هنگامی که تیروئید نوزاد پس از هفته دوازدهم شروع به تغلیظ و تولید هورمون‌های تیروئید می‌کند، نقش تیروکسین مادری همچنان اهمیت دارد. در واقع تیروکسین مادری در هنگام تولد ۳۰ درصد از تیروکسین خون نوزاد را تشکیل می‌دهد (Thorpe-Beeston, ۱۹۹۱). در مورد خطراتی که هیپوتیروئیدیسم مادر پس از میانه بارداری می‌تواند برای تکامل نوزاد داشته باشد اطلاعات چندانی وجود ندارد (Morreale de

1- Thyroid Stimulating Immunoglobulins

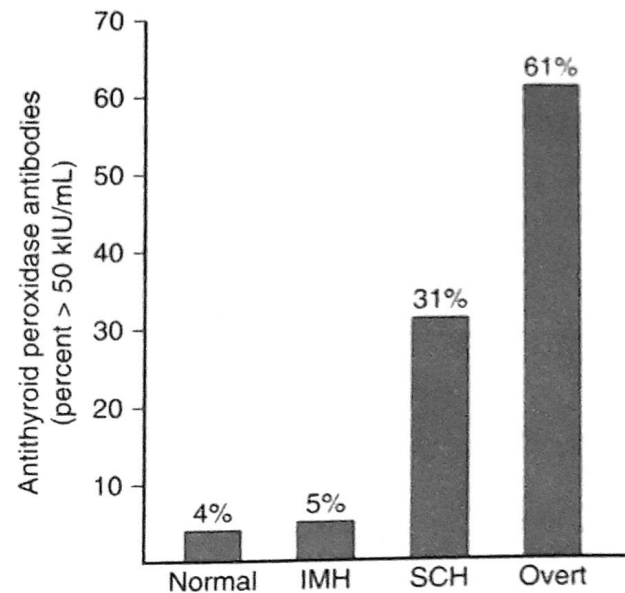
(۲۰۱۰). در این زنان خطر اختلال عملکرد تیروئید پس از بارداری افزایش یافته و همچنین خطر اختلال دائمی عملکرد تیروئید تا آخر عمر در آنها زیاده‌تر است (Andersen, ۲۰۱۶; Jameson, ۲۰۱۵).

میکروکایمریسم جنینی

بیماری‌های خودایمنی تیروئید در زنان بسیار شایع‌تر از مردان هستند. یک توجیه جالب برای این اختلاف، انتقال سلول‌های جنین به مادر در دوران بارداری است (Greer, ۲۰۱۱). لنفوسیت‌های جنینی پس از ورود به جریان خون مادر می‌توانند به مدت بیش از ۲۰ سال زنده بمانند. همچنین به نظر می‌رسد تبادل سلول‌های بنیادی میان مادر و جنین می‌تواند منجر به این شود که سلول‌های بنیادی جنین در تعدادی از بافت‌های مادر از جمله تیروئید کاشته شوند (Bianchi, ۲۰۰۳; Boddy, ۲۰۱۵; Khosrotehrani, ۲۰۰۴). با استفاده از روش هیبریداسیون درجای فلورسنت^۲ (FISH) مشخص شده است که سلول‌های دارای کروموزوم Y در زنان مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو و بیماری گریوز شیوع بالایی دارند (به ترتیب ۶۰٪ و ۴۰٪) (Renne, ۲۰۰۴; Lepez و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای دیگر بر روی زنانی که نوزادان پسر متولد کرده بودند، مقایسه به طور قابل توجه بیشتری از سلول‌های تک‌هسته‌ای مذکر در گردش در افراد مبتلا به تیروئیدیت هاشیماتو مشاهده کردند. به صورت طعنه‌آمیزی، ممکن است این میکروکایمریسم، نقش محافظتی برای اختلالات خودایمنی تیروئید داشته باشد (Cirello, ۲۰۱۵).

■ هیپرتیروئیدیسم

میزان بروز تیروتوکسیکوز یا هیپرتیروئیدیسم در بارداری متفاوت است و با استفاده از آستانه مناسب با سن بارداری TSH در ۲ تا ۱۷ بارداری در هر ۱۰۰۰ بارداری رخ می‌دهد (جدول ۱-۵۸). از آنجایی که در بارداری طبیعی نیز برخی از تظاهرات بالینی مشابه با افزایش تیروکسین (T₄) دیده می‌شود تشخیص تیروتوکسیکوز خفیف ممکن است دشوار باشد. تاکی‌کاردی (بیش از میزانی که



تصویر ۲-۵۸ بروز آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز تیروئیدی در ۱۶۴۰۷ زن نرمال یا یوتیروئید، ۲۳۳ زن مبتلا به هیپوتیروکسینی ایزوله مادری (IMH)، در ۵۹۸ زن مبتلا به هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی (SCH) و ۱۳۴ زن مبتلا به هیپوتیروئیدی آشکار.

به بیش فعالی و رشد تیروئید می‌شود. با این که این آنتی‌بادی‌ها در اغلب بیماران مبتلا به بیماری گریوز کلاسیک قابل شناسایی هستند اما تولید همزمان آنتی‌بادی‌های بازدارنده تحرک تیروئید^۱ ممکن است باعث مهار اثرات آنها شود (Jameson, ۲۰۱۵). پراکسیداز تیروئید (TPO) یک آنزیم غده تیروئید است که عملکرد آن تولید هورمون‌های تیروئیدی است. آنتی‌بادی‌های پراکسیداز تیروئیدی که در گذشته تحت نام اتوآنتی‌بادی‌های میکروزومی تیروئید شناخته می‌شدند در پنج تا پانزده درصد از زنان باردار شناسایی شده‌اند (تصویر ۲-۵۸) (Abbassi-Ghanavati, ۲۰۱۰; Sarkhail, ۲۰۱۶). در برخی مطالعات این آنتی‌بادی‌ها با سقط‌های اوایل بارداری و زایمان پیش از موعد همراهی دارند (Negro, ۲۰۰۶; Korevaar, ۲۰۱۳; Plowden, ۲۰۱۷; Thangaratnam, ۲۰۱۱). با این حال در مطالعه‌ای که بر روی بیش از ۱۰۰۰ زن باردار با آنتی‌بادی TPO مثبت انجام شد، خطر زایمان پیش از موعد افزایش پیدا نکرد، اما خطر دکولمان جفت بیشتر بود (Abbassi-Ghanavati,

1- Thyroid-stimulating blocking antibodies

2- Fluorescent in situ hybridization

هیپرتیروییدی ممکن است به دلیل تحریک ناشی از گنادوتروپین کوریونیک در ابتدا تشدید شوند، اما با کاهش تیتر آنتی بادی گیرنده در نیمه دوم بارداری، این علائم نیز فروکش می کنند (Mestman, ۲۰۱۲; Sarkhail, ۲۰۱۶). طبق یافته های Amino و همکارانش (۲۰۰۳) سطح آنتی بادی های مهاری نیز در دوران بارداری کاهش می یابد.

درمان تیروتوکسیکوز در دوران بارداری را تقریباً همواره می توان با استفاده از داروهای تیونامید کنترل کرد. از آنجایی که پروپیل تیواوراسیل (PTU) باعث مهار نسبی تبدیل T_4 به T_3 شده و در مقایسه با متی مازول سخت تر از جفت عبور می کند، برخی از پزشکان استفاده از آن را ترجیح می دهند. همچنین به نظر می رسد استفاده از متی مازول در اوایل بارداری باعث نوع نادری از امبریوپاتی می شود که مشخصه اش آترزی کوانال و آترزی مری و آپلازی کوتیس (نوعی اختلال پوستی مادرزادی) است Yoshihara و همکاران (۲۰۱۲، ۲۰۱۵) زنان ژاپنی مبتلا به هیپرتیروییدیسم در سه ماهه اول بارداری را مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند خطر ناهنجاری های مازور جنینی در بارداری های تحت درمان با متی مازول در مقایسه با PTU، ۲ برابر بیشتر بود. به طور خاص، هفت مورد از نه مورد آپلازی کوتیس و تنها مورد آترزی مری در گروه نوزادان مواجهه با متی مازول بودند. مواردی از امبریوپاتی ناشی از PTU نیز گزارش شده است (Andersen, ۲۰۱۴).

سازمان غذا و دارو در سال ۲۰۰۹ هشداري درباره سمیت کبدی مرتبط با PTU اعلام نمود. این هشدار سبب شد انجمن تیروئید آمریکا و انجمن متخصصین غدد بالینی آمریکا (۲۰۱۱)، توصیه نمایند درمان با PTU طی سه ماهه اول بارداری صورت گیرد و پس از آن از سه ماهه دوم، متی مازول شروع گردد. تنها عیب این روش این است که ممکن است عملکرد تیروئید به خوبی کنترل نشود. ما در بیمارستان پارکلند هم چنان درمان با PTU را در کل دوران بارداری ادامه می دهیم. تقریباً در ۱۰ درصد از زنانی که داروهای آنتی تیرویدی

جدول ۱- میزان بروز هیپرتیروییدیسم در دوران بارداری

| مقاله | کشور | هیپرتیروییدیسم اشکار |
|--------------------------------|----------|----------------------|
| Wang ^a (۲۰۱۱) | چین | ۱٪ |
| Vandya ^a (۲۰۰۷) | انگلستان | ۰/۷٪ |
| Lazarus ^b (۲۰۰۷) | انگلستان | ۱/۷٪ |
| Casey ^c (۲۰۰۶) | آمریکا | ۰/۴٪ |
| Andersen ^d و (۲۰۱۶) | دانمارک | ۰/۴-۰/۷٪ |

^a غربالگری در سه ماهه اول.

^b غربالگری بین هفته ۹ تا ۱۵ بارداری.

^c غربالگری قبل از هفته ۲۰ بارداری.

^d تشخیص لوایل بارداری در مقایسه با اواخر بارداری.

معمولاً در بارداری طبیعی دیده می شود، بزرگی تیروئید، اگروفتالموس و عدم افزایش وزن علیرغم دریافت مقادیر کافی غذا از جمله یافته های مطرح کننده این تشخیص هستند. سرکوب قابل توجه سطح تیروتروپین (TSH) به همراه افزایش سطح T_4 آزاد (FT_4)^۱ علائم آزمایشگاهی تأییدکننده تشخیص هستند (Jameson, ۲۰۱۵). در موارد نادر ممکن است هیپرتیروییدیسم ناشی از افزایش غیرطبیعی سطوح سرمی تری یدوتیرونین (T_3) باشد که در این حالت به آن T_3 توکسیکوز گفته می شود.

تیروتوکسیکوز در بارداری

علت عمده تیروتوکسیکوز در دوران بارداری بیماری گریوز است. بیماری گریوز یک فرایند خودایمنی منحصر به یک ارگان است که چنان که قبلاً هم گفته شد با وجود آنتی بادی های محرک تیروئید همراهی دارد (De Leo, ۲۰۱۶). از آنجایی که این آنتی بادی ها اختصاصی هیپرتیروییدیسم ناشی از گریوز هستند، بررسی آنها در تشخیص، درمان و پیش آگهی بارداری همراه با هیپرتیروییدیسم پیشنهاد شده است (Barbesino, ۲۰۱۳). در بیمارستان پارکلند بررسی این آنتی بادی های علیه گیرنده به طور کلی محدود به مواردی است که شک به تیروتوکسیکوز جنینی وجود دارد. در بیماری گریوز در طول بارداری، علائم ناشی از

مصرف می‌کنند ممکن است لکوپنی گذرا ایجاد شود که نیازی به قطع درمان ندارد (ACOG, ۲۰۱۷). در ۰/۳ درصد موارد آگرانولوسیتوز ناگهانی ایجاد می‌شود که در این حالت باید درمان قطع شود (Thomas, ۲۰۱۳). این پدیده وابسته به دوز نیست و از آنجایی که شروع حاد دارد انجام شمارش لکوسیتی مکرر در طول درمان، کمک‌کننده نیست. بنابراین به بیمار آموزش داده می‌شود که در صورت بروز تب و یا گرفتگی گلو فوراً دارو را قطع کرده و برای انجام شمارش کامل سلول‌های خونی مراجعه کند.

ممکن است درمان اثرات جانبی دیگری داشته باشد. اولاً همانطور که ذکر شد، سمیت کبدی یکی دیگر از عوارض جانبی شدید و بالقوه‌ای است که در ۰/۱ درصد موارد رخ می‌دهد. دیده شده است که اندازه‌گیری سریال آنزیم‌های کبدی از سمیت کبدی فولمینات ناشی از PTU جلوگیری نمی‌کند. در حدود ۲۰ درصد از بیمارانی که با PTU درمان می‌شوند آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمیک آنتی‌نوتروپیل (ANCA)^۱ تولید می‌کنند اما تنها درصد کمی از آنها دچار واسکولیت شدید می‌شوند (Kimura, ۲۰۱۳). با همه این اوصاف اگرچه تیونامیدها قادرند باعث ایجاد عوارض در نوزاد شوند اما وقوع این عوارض شایع نیست. در برخی از بیماران تیونامیدها ممکن است حتی دارای خواص درمانی باشند چرا که آنتی‌بادی‌های گیرنده تیروتروپین می‌تواند از جفت عبور کرده و با تحریک تیروئید نوزاد باعث تیروتوکسیکوز و گواتر شوند.

دوز آغازین پروپیل تیوئوراسیل به صورت تجربی انتخاب می‌شود. انجمن تیروئید آمریکا توصیه می‌کند که در افراد غیرباردار متی‌مازول با دوز اولیه بالاتر ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم در روز شروع گردد و با دوز نگه‌دارنده پایین‌تر ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم ادامه پیدا کند. در صورت انتخاب PTU، بسته به شدت علائم بالینی دارو با دوز ۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی سه بار در روز شروع گردد (Bahn, ۲۰۱۱). ما در بیمارستان پارکلند معمولاً PTU را با دوز ۳۰۰ یا ۴۵۰ میلی‌گرم در روز برای بیماران باردار شروع می‌کنیم. گاهی اوقات تجویز روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم از دارو ضروری است. همان‌طور که بحث شد، ما معمولاً درمان را در سه ماهه دوم بارداری به متی‌مازول تغییر نمی‌دهیم. هدف درمان، استفاده از

کمترین دوز ممکن تیونامید جهت حفظ سطح هورمون تیروئیدی اندکی بالاتر از طبیعی یا در بالاترین طیف نرمال و حفظ TSH در حالت سرکوب می‌باشد (Bahn, ۲۰۱۱). غلظت T4 آزاد سرم هر ۴ تا ۶ هفته اندازه‌گیری می‌شود.

پس از آنکه تیروتوکسیکوز به روش طبی کنترل شد می‌توان تیروئیدکتومی ساب‌توتال انجام داد. اگرچه این کار به ندرت در دوران بارداری انجام می‌شود اما می‌تواند در درصد بسیار کمی از زنانی که به درمان طبی پای‌بند نیستند و یا در افرادی که درمان دارویی باعث اثرات سمی در آنها می‌شود اقدام مفیدی باشد (Stagnaro-Green, ۲۰۱۲a). بهترین زمان انجام جراحی، سه ماهه دوم بارداری است. معایب بالقوه تیروئیدکتومی در طول بارداری عبارتند از برداشتن سهوی غدد پاراتیروئید و آسیب به عصب حنجره‌ای راجعه.

سرکوب تیروئید با ید رادیواکتیو دارویی در دوران بارداری ممنوع است. دوزهای درمانی که برای بیماری‌های تیروئید مادر به کار می‌روند نیز ممکن است باعث تخریب غده تیروئید جنین شود. از این رو اغلب پزشکان در مواردی که این دوزها سهواً برای زن باردار تجویز می‌شود توصیه به سقط جنین می‌کنند. نوزادانی که با این دوزها مواجهه داشته‌اند نیز باید به دقت از لحاظ وجود هیپوتیروئیدیسم ارزیابی بشوند و میزان بروز هیپوتیروئیدیسم در نوزاد بستگی به سن بارداری و دوز ید رادیواکتیو دارد (Berlin, ۲۰۰۱). در صورتی که قبل از بارداری برای فرد ید رادیواکتیو درمانی تجویز شده و زمان کافی برای پاک شدن بدن از اثرات رادیواکتیو گذشته و فرد یوتیروئید شده باشد، هیچ‌گونه شواهدی مبنی بر ایجاد خطر پیدایش آنومالی‌های جنینی وجود ندارد (Ayala, ۱۹۹۸). هیأت بین‌المللی محافظت رادیولوژیک توصیه می‌کند زنان تا ۶ ماه پس از درمان‌های رادیواکتیو باردار نشوند (Brent, ۲۰۰۸). علاوه بر این، پستان‌ها طی شیردهی مقادیر قابل توجهی از ید را تغلیظ می‌کنند. ممکن است در اثر خوردن شیر حاوی ^{۱۳۱}I خطراتی مواجه نوزاد شود و اشعه دیدن قابل توجه پستان در مادر مشکل‌آفرین باشد. جهت محدود کردن مواجهه مادر و خطر ابتلا به سرطان می‌بایست تأخیری ۳ ماهه در شیردهی و یدگیری باشد تا بتوان از بازگشت

1- Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies

جدول ۲-۵۸. نتایج بارداری در ۲۳۹ زن مبتلا به تیروتوکسیکوز آشکار

| علت | درمان شده و کنترل نشده | تیروتوکسیکوز ^a |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| | یوتیروید ^a | تیروتوکسیکوز ^a |
| | (تعداد=۳۸۰) | (تعداد=۹۰) |
| پیامدهای مادری | | |
| پره‌اکلامپسی | ۳۰ (۱۰٪) | ۱۵ (۱۷٪) |
| نارسایی قلبی | ۱ | ۷ (۸٪) |
| مرگ | ۰ | ۱ |
| پیامدهای پری‌ناتال | | |
| زایمان پیش از موعد | ۱۲ (۸٪) | ۲۹ (۳۲٪) |
| محدودیت رشد | ۱۱ (۷٪) | ۱۵ (۱۷٪) |
| مرگ جنین | ۰/۵۹ | ۶/۳۳ |
| تیروتوکسیکوز | ۱ | ۲ |
| هیپوتیرویدیسم | ۴ | ۰ |
| گواتر | ۲ | ۰ |

a: داده‌ها به صورت تعداد (٪) نمایش داده شده‌اند.

اطلاعات برگرفته از Davis (۱۹۸۹)، Kriplani (۱۹۹۴)، Millar (۱۹۹۴) و همکارانشان.

گزارش Luton و همکارانش (۲۰۰۵) در مطالعه‌ای که بر روی ۷۲ زن باردار مبتلا به بیماری گریوز انجام داده‌اند هیچ‌یک از ۳۱ جنینی که از مادران کم‌خطر مبتلا به گواتر متولد شدند گواتر نداشته و همگی در هنگام تولد، یوتیروید بوده‌اند. مادران کم‌خطر طبق تعریف عبارت بودند از مادرانی که در سه ماهه سوم هیچ‌گونه درمان طبی ضد تیرویدی دریافت نکرده بودند و یا مادرانی که آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیرویدی نداشتند. از سوی دیگر در یک گروه ۴۱ نفری از زنان که در زمان زایمان داروهای آنتی‌تیرویدی مصرف می‌کرده‌اند و یا آنتی‌بادی علیه گیرنده‌های تیروید داشتند در ۱۱ جنین (۲۷ درصد) در سن ۳۲ هفتگی شواهد سونوگرافیک گواتر وجود داشت. از میان این ۱۱ جنین هفت تای آنها هیپوتیروید و بقیه هیپرتیروید بودند. انجمن

کامل پستان به حالت طبیعی اطمینان حاصل نمود.

پیامدهای بارداری. نتیجه بارداری در زنانی که دچار تیروتوکسیکوز هستند به میزان زیادی بستگی به این دارد که آیا وضعیت متابولیک فرد تحت کنترل هست یا نه. به عنوان مثال افزایش تیروکسین ممکن است باعث سقط یا تولد پیش از موعد شود (Andersen، ۲۰۱۴؛ Sheehan، ۲۰۱۵). در زنانی که درمان نشده‌اند و یا آنهایی که علیرغم درمان، هیپرتیروید باقی می‌مانند میزان وقوع پره‌اکلامپسی، نارسایی قلبی و عوارض نامطلوب پری‌ناتال بیشتر است (جدول ۲-۵۸). براساس گزارشات یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر که در چین انجام شد، خطر تولد نوزاد ناشوا در زنان مبتلا به هیپرتیرویدیسم ۱۲ برابر بیشتر بوده است (Su، ۲۰۱۱).

تأثیرات بر روی جنین و نوزاد

در اغلب موارد، نوزاد یوتیروید است. در عین حال در برخی موارد ممکن است هیپر یا هیپوتیرویدیسم با یا بدون گواتر ایجاد شود (تصویر ۳-۵۸). هیپرتیرویدیسم بالینی در حدود یک درصد از نوزادانی که از مادران مبتلا به گریوز متولد شده‌اند دیده می‌شود (Barbesino، ۲۰۱۳؛ Fitzpatrick، ۲۰۱۰). در صورت شک به بیماری تیروید در نوزاد می‌توان از نوموگرام‌هایی که وجود دارند استفاده کرده و حجم تیروید را (که به وسیله سونوگرافی اندازه‌گیری شده است) بررسی کرد (Gietka-Czernel، ۲۰۱۲). جنین‌ها یا نوزادانی که در معرض سطوح بالای تیروکسین مادری قرار گرفته‌اند ممکن است دچار هیچ‌گونه تظاهرات بالینی نباشند. اول اینکه ایمونوگلوبولین‌های محرک تیروید ممکن است با عبور از جفت باعث تیروتوکسیکوز گواتری در جنین یا نوزاد شوند. وقوع هیدروپس غیرایمنی و مرگ جنینی به همراه تیروتوکسیکوز جنینی گزارش شده است (Nachum، ۲۰۰۳؛ Stulberg، ۲۰۰۰). بهترین پیش‌گویی‌کننده تیروتوکسیکوز پری‌ناتال، وجود آنتی‌بادی‌های محرک تیروید علیه گیرنده TSH در زنان مبتلا به بیماری گریوز است (Nathan، ۲۰۱۴). این امر به ویژه هنگامی صادق است که سطح این آنتی‌بادی‌ها بیش از ۳ برابر حداکثر طیف نرمال باشد (Barbesino، ۲۰۱۳). طبق



تصویر ۳-۵۸ نوزاد ترم هیپوتیروئید که از مادری با سابقه سه ساله تیروتوکسیکوز متولد شده است. تیروتوکسیکوز مادر در هفته ۲۶ بارداری عود کرده بود. برای مادر روزانه ۳۰ میلی گرم متیمازول خوراکی تجویز شد و او در زمان زایمان یوتیروئید بود.

تیروئید آمریکا و انجمن متخصصین غدد بالینی آمریکا (۲۰۱۱) در واکنش به این نتایج، توصیه می کنند آنتی بادی های ضد گیرنده TSH به صورت روتین بین هفته های ۲۲ و ۲۶ بارداری در زنان مبتلا به بیماری گریوز اندازه گیری شوند. با این حال، کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷) این تست را توصیه نمی کند، چرا که برخورد با بیماران ندرتاً بسته به نتایج تست تغییر می کند. در صورتی که جنین تیروتوکسیک باشد حتی اگر عملکرد تیروئید مادر در طیف هدف باشد برای درمان باید داروهای تیونامید مادر را با وضعیت جنین تطبیق داد (Mestman, ۲۰۱۲). گهگاه ممکن است لازم باشد برای درمان تیروتوکسیکوز نوزاد از درمان دارویی کوتاه مدت با استفاده از داروهای آنتی تیروئید نیز استفاده شود (Levy-Shraga, ۲۰۱۴; Nathan, ۲۰۱۴).

تظاهر دیگر، هیپوتیروئیدسم گواتری است که به دنبال مواجهه جنین با تیونامیدهای مصرف شده توسط مادر رخ می دهد (تصویر ۳-۵۸). هر چند از لحاظ تئوری، هیپوتیروئیدسم نوزاد بر روی سیستم عصبی تأثیر دارد اما به نظر می رسد در گزارش ها

در مورد تأثیرات نامطلوب جنینی اغراق شده است. براساس اطلاعات موجود، خطر ایجاد هیپوتیروئیدسم نوزادی در اثر تیونامیدها بسیار ناچیز است (Momotani, ۱۹۹۷; O'Doherty, ۱۹۹۹). به عنوان مثال از میان ۲۳۹ زن تیروتوکسیک درمان شده که در جدول ۱-۵۸ نشان داده شده اند تنها در چهار نوزاد شواهدی از هیپوتیروئیدسم وجود داشته است، علیرغم اینکه مادران دوزهای نسبتاً بالایی از پروپیل تیواوراسیل دریافت می کرده اند. علاوه بر این، حداقل بر طبق چهار مطالعه طولانی مدت، هیچگونه اختلال در تکامل ذهنی و جسمی در این کودکان دیده نشد (Mestman, ۱۹۹۸). در صورت تشخیص هیپوتیروئیدسم در نوزاد، برای درمان می توان دوز داروهای آنتی تیروئید مادر را کاهش داده و در صورت لزوم از تزریق داخل آمیوتیکی تیروکسین استفاده کرد.

به عنوان سومین تظاهر ممکن است بر اثر عبور آنتی بادی های مسدودکننده گیرنده های تیروتروپین از خون مادر به داخل جفت، جنین دچار هیپوتیروئیدسم غیر گواتری شود (Fitzpatrick, ۲۰۱۰; Gallagher, ۲۰۰۱). و نهایتاً حتی پس از تخریب تیروئید مادر (معمولاً توسط ید رادیواکتیو ^{۱۳۱}I) ممکن است بر اثر آنتی بادی های محرک تیروئید که از جفت عبور کرده اند جنین دچار تیروتوکسیکوز شود. در مورد گزارش شده از مواجهه زودرس جنین با ید رادیواکتیو که پیش تر ذکر شد، مطالعات انجام شده بر روی تیروئید نوزاد نشان داد که هیپرتیروئیدسم گذرا در اثر انتقال آنتی بادی های تحریک کننده از مادر به جنین رخ داده بوده است (Tran, ۲۰۱۰).

تشخیص در جنین. در مورد بررسی عملکرد تیروئید جنین اختلاف نظر وجود دارد. اگرچه بررسی تیروئید جنین به کمک سونوگرافی در زنانی که داروهای تیونامید دریافت می کنند و یا آنتی بادی های محرک تیروئید دارند. گزارش شده است اما اغلب محققان در حال حاضر بررسی های روتین را توصیه نمی کنند (Cohen, ۲۰۰۳; Luton, ۲۰۰۵; Kilpatrick, ۲۰۰۳) بررسی آنتی بادی های جنینی را تنها در صورتی توصیه می کند که مادر قبلاً تحت درمان تخریبی تیروئید توسط ید ^{۱۳۱}I قرار گرفته باشد. از آنجایی که هیپر یا هیپوتیروئیدسم نوزادی ممکن است

داده شده است. یک یا دو ساعت پس از نخستین دوز PTU برای بیمار ید تجویز می‌شود تا از رهاسازی T_3 و T_4 جلوگیری شود. ید را می‌توان به اشکال مختلفی تجویز کرد: به صورت داخل وریدی و به شکل یدید سدیم یا به صورت خوراکی و به شکل محلول فوق اشباع یدید پتاسیم (SSKI)^۱ و یا به صورت محلول لوگل. در صورتی که بیمار سابقه آنافیلاکسی ناشی از ید را داشته باشد از کربنات لیتیوم، ۳۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت به عنوان جایگزین استفاده می‌شود. برای مهار بیشتر تبدیل محیطی T_4 به T_3 ، اغلب صاحب‌نظران توصیه می‌کنند که برای بیمار دگزامتازون داخل وریدی ۲ میلی‌گرم هر ۶ ساعت تجویز شود. در صورت تجویز داروهای بتابلاکر برای کنترل تاکی‌کاردی باید اثرات آنها بر روی نارسایی قلبی را نیز مد نظر داشت. پروپرانولول، لابتالول و اسمولول همگی داروهایی هستند که در دوران بارداری با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در صورت وجود شرایطی مانند پره‌اکلامپسی شدید، عفونت و یا آنمی باید آنها را به صورت جدی قبل از درنظر گرفتن وضع حمل درمان کرد.

استفراغ‌های شدید دوران بارداری و تیروتوکسیکوز بارداری

ویژگی‌های بیوشیمیایی گذرای هیپرتیرویدیسم در ۲ تا ۱۵ درصد زنان در ابتدای بارداری دیده می‌شوند (Fitzpatrick, ۲۰۱۰). در بسیاری از زنان دچار استفراغ‌های شدید دوران بارداری، سطوح تیروکسین سرم به طرز غیرطبیعی بالا و سطح تیروتروپین پایین است (به فصل ۵۴ مراجعه کنید). علت این وضعیت غلظت بالای hCG (که برای دوران بارداری طبیعی محسوب می‌شود) است که باعث تحریک گیرنده‌های TSH می‌شود. این وضعیت گذرا همچنین تحت عنوان تیروتوکسیکوز گذرای بارداری نامیده می‌شود. در این حالت حتی در صورت وجود استفراغ‌های شدید استفاده از داروهای آنتی تیروئید مجاز نیست (ACOG, ۲۰۱۷). میزان تیروکسین و تیروتروپین سرم در میانه بارداری بیشتر به مقادیر طبیعی نزدیک می‌شوند (Nathan, ۲۰۱۴; Yoshihara, ۲۰۱۵).

باعث هیپروپسی، محدودیت رشد، گواتر و یا تاکی‌کاردی شود به نظر می‌رسد اگر این شرایط در بارداری‌های همراه با بیماری گربوز دیده شوند نمونه‌گیری از خون بیمار اقدام مناسبی باشد (Brand, ۲۰۰۵). دستورالعمل‌های بالینی جامعه غدد توصیه می‌کنند نمونه‌گیری از خون بند ناف تنها در صورتی انجام شود که تشخیص بیماری تیروئید در جنین را نتوان به طور قطعی براساس داده بالینی و سونوگرافیک مطرح نمود (Garber, ۲۰۱۲). تشخیص و درمان به تفصیل در فصل ۱۶ بحث می‌شوند.

طوفان تیروئیدی و نارسایی قلبی

هر دو اختلال حاد و تهدیدکننده حیات در دوران بارداری هستند. طوفان تیروئیدی یک وضعیت هیپر متابولیک حاد است که به ندرت در دوران بارداری رخ می‌دهد. در عوض، افزایش فشارخون ریوی و نارسایی قلبی ناشی از کاردیومیوپاتی که به دنبال تأثیرات قابل توجه تیروکسین بر روی میوکارد رخ می‌دهند در دوران بارداری شایع هستند (Sheffield, ۲۰۰۴). چنان که در جدول ۲-۵۸ نشان داده شده، نارسایی قلبی در ۸ درصد از ۹۰ زن مبتلا به تیروتوکسیکوز کنترل نشده دیده شده است. در این زنان کاردیومیوپاتی به شکل یک وضعیت با برون‌ده بالای قلبی ظاهر شده که ممکن است منجر به کاردیومیوپاتی اتساعی شود (Fadel, ۲۰۰۰; Klein, ۱۹۹۸). زن بارداری که دچار تیروتوکسیکوز است از حداقل ذخیره قلبی برخوردار است و معمولاً پره‌اکلامپسی، آنمی، سپسیس و یا ترکیبی از این شرایط می‌تواند باعث خروج بیمار از وضعیت جبران شده شود. خوشبختانه کاردیومیوپاتی و افزایش فشارخون ریوی ناشی از تیروکسین در بسیاری از موارد برگشت‌پذیر هستند (Sheffield, ۲۰۰۴; Siu, ۲۰۰۷; Vyd, ۲۰۰۶).

درمان. درمان طوفان تیروئیدی و یا نارسایی قلبی مشابه بوده و باید در واحد مراقبت‌های ویژه که شامل بخش مراقبت‌های تخصصی حین زایمان و وضع حمل است انجام شود (ACOG, ۲۰۱۷). رویکرد چندمرحله‌ای درمان دارویی، در طوفان تیروئیدی یا نارسایی قلبی تیروتوکسیک در تصویر ۴-۵۸ نشان

تیروئوکسیکوز بیماری های تروپوبلاستیک در دوران بارداری

شیوع افزایش سطح تیروکسین در زنان با حاملگی مولار بین ۲۵ و ۶۵ درصد گزارش شده است (Hershman, ۲۰۰۴). چنان که گفته شد افزایش غیرطبیعی مقادیر hCG منجر به تحریک بیش از حد گیرنده های TSH می شود. از آنجایی که این تومورها امروزه معمولاً زود تشخیص داده می شوند. شیوع هیپرتیروئیدیسم بالینی آشکار کاهش یافته است. با درمان قطعی معمولاً سطوح T4 آزاد سرم همگام با کاهش غلظت hCG به مقادیر طبیعی می رسد. در این مورد در فصل ۲۰ بیشتر بحث شده است.

■ هیپرتیروئیدیسم بدون علامت (تحت بالینی)

استفاده بالینی از نسل سوم روش های اندازه گیری TSH که حساسیت اندازه گیری شان در حد 0.02 mU/mL است امکان تشخیص بیماری های تیروئیدی بدون علامت را فراهم کرده است. اگرچه مقادیر حداقل و حداکثر که از لحاظ بیوشیمیایی تعریف شده اند معمولاً از لحاظ بیولوژیک دارای واریاسیون هستند اما وجود این واریاسیون ها در یک فرد در عین حال می تواند نشانگر مراحل اولیه اختلال عملکرد تیروئید باشد. مشخصات هیپرتیروئیدیسم تحت بالینی عبارت است از کاهش غیرطبیعی غلظت TSH سرم همراه با سطوح هورمون تیروکسین که در محدوده طبیعی قرار دارند (Surks, ۲۰۰۴). اثرات طولانی مدت تیروئوکسیکوز بدون علامت پایدار عبارت اند از استنوپروز، عوارض قلبی-عروقی و پیشرفت به سمت تیروئوکسیکوز آشکار و یا نارسایی تیروئید. Leveno و Casey (۲۰۰۶) هیپرتیروئیدیسم بدون علامت را در ۱/۷ درصد از زنان باردار شناسایی کردند. نکته مهم این که این پژوهشگران نشان دادند که هیپرتیروئیدیسم بدون علامت بر روی نتایج بارداری تأثیر نامطلوب نداشته است. Wilson و همکاران (۲۰۱۲) و Tudela و همکاران (۲۰۱۲) در آنالیز گذشته نگر جداگانه ای که بر روی ۲۵۰۰۰ زن تحت غربالگری تیروئید در دوران بارداری انجام شد، تأیید کردند که هیچ ارتباطی میان هیپرتیروئیدیسم تحت بالینی و پرماکالامپسی یا دیابت بارداری وجود ندارد. به نظر می رسد درمان هیپرتیروئیدیسم بدون علامت در

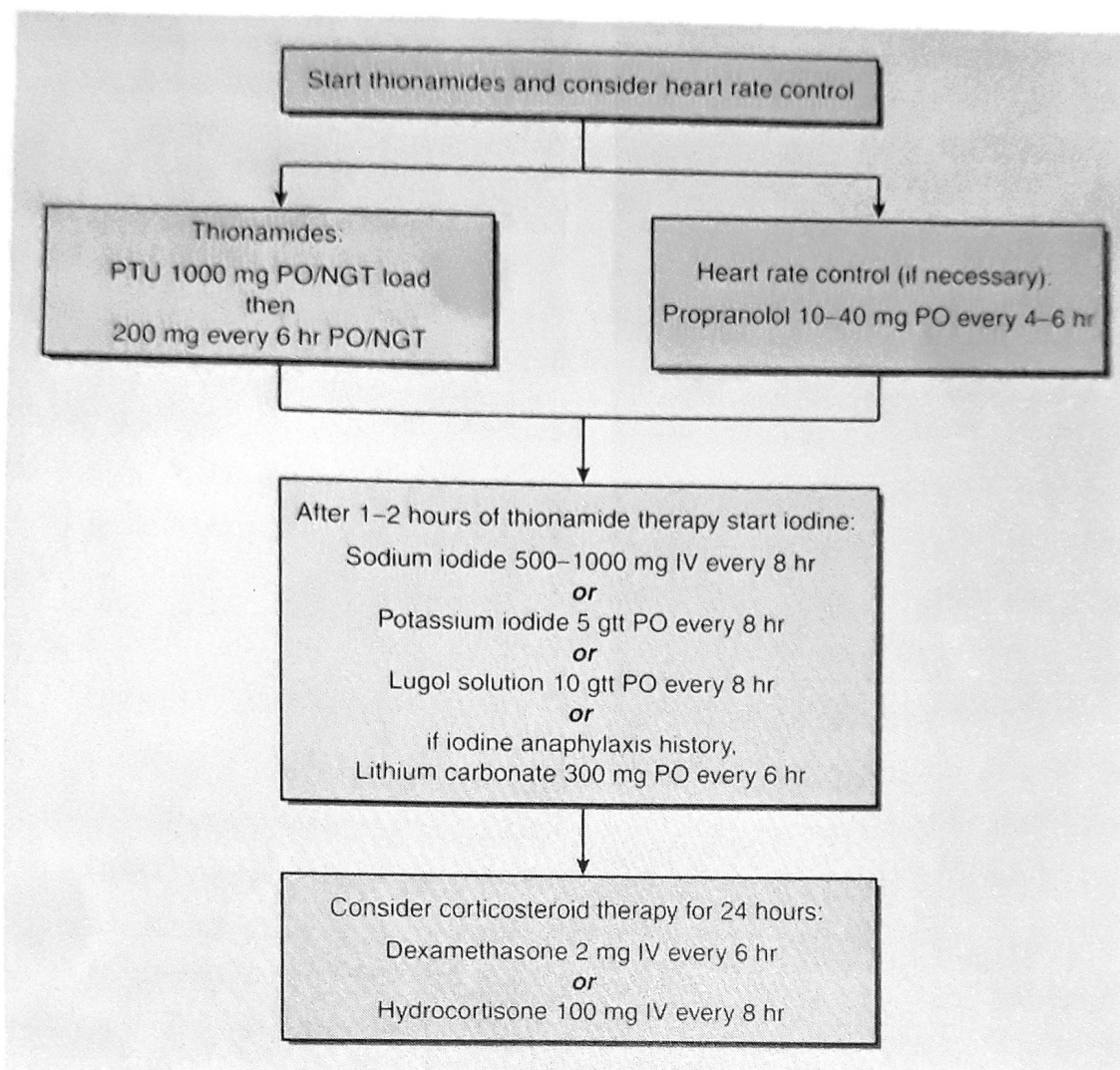
زنان باردار ممنوع باشد چرا که داروهای آنتی تیروئید می توانند از جفت عبور کرده و به جنین برسند. ارزیابی های دوره ای می تواند در زنان مبتلا به هیپرتیروئیدیسم بدون علامت مفید باشد. از این میان تقریباً نیمی از آنها در نهایت دارای غلظت TSH طبیعی خواهند بود.

■ هیپوتیروئیدیسم

هیپوتیروئیدیسم آشکار یا علامت دار همان طور که در جدول ۳-۵۸ نشان داده شده است. در ۱۲-۲ بارداری از هر ۱۰۰۰ بارداری رخ می دهد. مشخصات این وضعیت عبارت اند از یافته های بالینی بی سروصدا و غیراختصاصی از قبیل خستگی، یبوست، عدم تحمل سرما، گرفتگی عضلات و افزایش وزن. این که آیا غده تیروئید به طرز پاتولوژیک بزرگ می شود یا نه بستگی به علت هیپوتیروئیدیسم دارد و بیشتر در زنانی که در تواجی اندمیک کمبود ید زندگی می کنند و یا زنان مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو دیده می شود. سایر یافته ها عبارت اند از ادم، خشکی پوست، ریزش مو و طولانی شدن فاز استراحت رفلکس های تاندونی عمقی. هیپوتیروئیدیسم بالینی یا آشکار هنگامی تشخیص داده می شود که افزایش غیرطبیعی سطح TSH سرم همراه با کاهش غیرطبیعی سطح تیروکسین سرم وجود داشته باشد. مشخصه هیپوتیروئیدیسم بدون علامت عبارت است از افزایش سطح TSH سرم و طبیعی بودن غلظت تیروکسین سرم (Jameson, ۲۰۱۵). افراد بدون علامتی که آنتی بادی های آنتی تیروئید پراکسیداز یا آنتی تیروگلوبین در آنها قابل اندازه گیری است نیز در طیف بیماری تحت حاد تیروئید قرار می گیرند. بیماری تیروئید خودایمن تیروئید مرز تحقیقاتی جدیدی در غربالگری و درمان اختلال عملکرد تیروئید طی بارداری است.

هیپوتیروئیدیسم آشکار و بارداری

شایع ترین علت هیپوتیروئیدیسم در دوران بارداری تیروئیدیت هاشیموتو است که مشخصه اش تخریب تیروئید بر اثر اتوآنتی بادی ها به ویژه آنتی بادی های ضد پراکسیداز تیروئیدی است. تشخیص بالینی هیپوتیروئیدیسم در دوران بارداری دشواری خاصی دارد چرا که بسیاری از نشانه ها و علامت های این



تصویر ۴-۵۸ یک روش درمانی برای طوفان تیروئیدی یا نارسایی تیروتوکسیک قلب. gtt: قطره؛ NGT: لوله بینی - معدی؛ PO: خوراکی.

(۲۰۱۱) عبارت است از تجویز لووتیروکسین با دوز $1-2 \mu\text{g/kg/day}$ و یا حدوداً ۱۰۰ میکروگرم در روز. زنانی که پس از تیروئیدکتومی یا درمان با ید رادیواکتیو بدون تیروئید هستند به دوز بالاتری احتیاج دارند. سطوح TSH سرمی در فواصل ۴-۶ هفته‌ای اندازه‌گیری شده و دوز تیروکسین هر بار ۲۵-۵۰ میکروگرم افزایش داده می‌شود تا مقدار TSH به حد طبیعی برسد. یک سوم از زنانی که تیروکسین دریافت می‌کنند در دوران بارداری نیازشان به تیروکسین افزایش می‌یابد (Abalorich؛ ۲۰۱۰، Alexander؛ ۲۰۰۴). عقیده بر این است که این افزایش نیاز ناشی از افزایش تولید استروژن است (Arafah، ۲۰۰۱).

حالت در خود بارداری نیز دیده می‌شوند. در زنان علامت‌دار و یا زنانی که سابقه بیماری تیروئید دارند باید بررسی تیروئید انجام شود (ACOG، ۲۰۱۷). هیپوتیروئیدیسم شدید در دوران بارداری نادر است و علت، احتمالاً این است که هیپوتیروئیدیسم شدید اغلب با ناباروری و افزایش احتمال سقط همراه است (De Groot، ۲۰۱۲). حتی در زنان دچار هیپوتیروئیدیسم که درمان شده‌اند و تحت باروری آزمایشگاهی قرار می‌گیرند، احتمال باردار شدن به طور قابل توجهی کاهش پیدا می‌کند (Scoccia، ۲۰۱۲).

درمان. درمان جایگزین‌سازی در هیپوتیروئیدیسم طبق توصیه انجمن تیروئید آمریکا و انجمن متخصصین غدد بالینی آمریکا

جدول ۴-۵۸. عوارض بارداری و زایمان در ۲۴۰ زن مبتلا به هیپوتیروئیدسم

| مطالعه | کشور | هیپوتیروئیدسم آشکار |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Wang (۲۰۱۱) ^a | چین | ۰/۴٪ |
| Cleary-Goldman (۲۰۰۸) ^a | ایالات متحده آمریکا | ۰/۴٪ |
| Vaughn (۲۰۰۷) ^a | انگلستان | ۱/۰٪ |
| Casey (۲۰۰۵) ^a | ایالات متحده آمریکا | ۰/۴٪ |
| Anderson (۲۰۱۶) ^d | دانمارک | ۱/۲٪ |

a: غربالگری در سه ماهه اول بارداری انجام شده است.
b: غربالگری قبل از هفته ۲۰ بارداری انجام شده است.
c: شامل افرادی که قبل از بارداری درمان شدند.
d: تشخیص در اوایل بارداری در مقابل اواخر بارداری.

جدول ۴-۵۸. عوارض بارداری و زایمان در ۲۴۰ زن مبتلا به هیپوتیروئیدسم

| عوارض | آشکار (۱۱۲=تعداد) | هیپوتیروئیدسم (%) (۳۳۸=تعداد) |
|--|-------------------|-------------------------------|
| پره‌اکلامپسی | ۳۲ | ۸ |
| دکولمان جفت | ۸ | ۱ |
| اختلال عملکرد قلبی | ۳ | ۲ |
| وزن هنگام تولد کمتر از ۲۰۰۰ گرم ^{a,b} | ۳۳ | ۳۲ |
| مرد زایی ^c | ۹ | ۳۰ |

a: زایمان پیش از موعد و ترم تنها پیامدهای گزارش شده توسط Abalovich (۲۰۰۲) بودند.
b: وزن کم هنگام تولد و مرد زایی نتایج گزارش شده توسط So (۲۰۱۱) بودند.
c: یک نوزاد در اثر سیفلیس فوت کرد.

افزایش نیاز به تیروکسین در هفته پنجم شروع می‌شود. Yassa و همکاران (۲۰۱۰) در یک کارآزمایی تصادفی که افزایش دوز لووتیروکسین را در بارداری در ۶۰ مادر تأیید کرد، به این نتیجه رسیدند که افزایش ۲۹ تا ۴۳ درصدی در دوز هفتگی دارو، سطح سرمی TSH را در مقادیر کمتر از ۵mU/L طی سه ماهه اول در اکثر زنان حفظ کرد. با این حال، نکته مهم این است که این افزایش در بیش از یک سوم زنان سبب سرکوب TSH شد. بنابراین در زنانی که ذخایر تیروئید کافی ندارند (از جمله زنانی که قبلاً تحت تیروئیدکتومی قرار گرفته‌اند، زنان دارای سابقه تخریب تیروئید با ید رادیواکتیو و یا زنانی که تحت ART^۱ قرار گرفته‌اند) ممکن است هیپوتیروئیدسم قابل توجه در اوایل بارداری پدید آید (Alexander، ۲۰۰۴؛ Loh، ۲۰۰۹). در صورتی که به محض ثابت شدن بارداری میزان تیروکسین تجویز شده ۲۵ درصد افزایش یابد احتمال این اتفاق کاهش خواهد یافت. سایر زنان مبتلا به هیپوتیروئیدسم همگی باید در آغاز مراقبت‌های پره‌ناتال تحت بررسی TSH قرار گیرند.

پیامدهای بارداری در هیپوتیروئیدسم آشکار. مطالعات مشاهده‌ای هر چند اندک هستند اما نشان داده‌اند که کمبود آشکار تیروکسین با پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال همراه است (جدول ۴-۵۸). با این حال چندین مطالعه که اخیراً انجام شده‌اند نشان داده‌اند که در صورتی که درمان‌های جایگزینی هورمونی مناسب انجام شود میزان عوارض پری‌ناتال افزایش نخواهد یافت (Matalon، ۲۰۰۶؛ Tan، ۲۰۰۶؛ Bryant، ۲۰۱۵). در عین حال طبق یافته Wikner و همکارانش (۲۰۰۸) در برخی از بارداری‌ها علیرغم دریافت درمان جایگزینی هورمونی میزان عوارض بارداری افزایش یافته بود. اغلب صاحب‌نظران توافق دارند که درمان جایگزینی با مقادیر کافی هورمون در دوران بارداری خطر نتایج نامطلوب و اغلب عوارض را به حداقل می‌رساند.

سوم این زنان، طبیعی شده بود. در دو سوم باقیمانده، از میان زنانی که سطح $TSH\ mU/L$ ۱۵-۱۰ داشتند ۱۹ نفر به ازای هر ۱۰۰ بیمار-سال دچار بیماری آشکار شدند. میزان پیدایش هیپوتیروئیدیسم آشکار در زنانی که سطح TSH کمتر از $10\ mU/L$ داشتند ۲ مورد به ازای هر ۱۰۰ بیمار-سال بود.

طبق گزارش کارگروه سرویس پیشگیرانه ایالات متحده که به غربالگری هیپوتیروئیدیسم بدون علامت پرداختند، تقریباً در تمامی بیمارانی که طی ۵ سال دچار هیپوتیروئیدیسم آشکار شدند سطوح اولیه TSH بیش از $10\ mU/L$ بوده است (Helfand, ۲۰۰۴؛ Karmisholt, ۲۰۰۸).

در یک مطالعه پیگیری ۲۰ ساله بر روی ۵۸۰۵ زن که در اوایل بارداری تحت غربالگری قرار گرفته بودند، تنها ۳ درصد دچار بیماری تیروئید شدند. از میان ۲۲۴ زن مبتلا به هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی در دوران بارداری، ۳۶ زن (۱۷ درصد) در ۲۰ سال آینده دچار بیماری تیروئید شدند و اکثر این زنان طی بارداری آنتی‌بادی‌های TPO یا TG داشتند (Männistö, ۲۰۱۰). با این اوصاف احتمال پیدایش هیپوتیروئیدیسم آشکار در دوران بارداری در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم بدون علامت که مشکل دیگری ندارند کم است.

هیپوتیروئیدیسم بدون علامت و بارداری

طبق مطالعات قدیمی هیپوتیروئیدیسم بدون علامت ممکن است با پیامدهای نامطلوب بارداری همراه باشد. در سال ۱۹۹۹ یافته‌های دو مطالعه مطرح‌کننده این بود که عدم تشخیص کاهش عملکرد تیروئید در مادر ممکن است باعث اختلال در تکامل نوروفیزیولوژیک نوزاد شود. این مسأله توجه زیادی را به خود جلب کرد. Pop و همکارانش (۱۹۹۹) در مطالعه خود به توصیف ۲۲ زن پرداختند که سطوح T_4 آزاد آنها در اوایل بارداری زیر صدک ۱۰ بود و در نوزادانشان خطر اختلال در تکامل سایکوموتور افزایش یافته بود. Hadow و همکارانش (۱۹۹۹) در مطالعه گذشته‌نگر خود به بررسی فرزندان ۴۸ زن پرداختند که میزان تیروتروپین سرم آنها بالای صدک ۹۸ بود و تحت درمان قرار نگرفته بودند. برخی از این کودکان در مدرسه دارای عملکرد

تأخیرات جنینی و نوزادی، بدون شک مشکلات تیروئیدی مادر و جنین با هم مرتبط‌اند. هم در مادر و هم در جنین، عملکرد تیروئید بستگی به دریافت مقادیر کافی ید داشته و کمبود ید در اوایل بارداری می‌تواند باعث هیپوتیروئیدیسم جنینی و مادری شود. چنان که گفته شد آنتی‌بادی‌های مسودکننده گیرنده TSH که در خون مادر وجود دارند می‌توانند از جفت عبور کرده و باعث اختلال عملکرد تیروئید در جنین شوند (Rovelli و همکاران (۲۰۱۰)، ۱۲۹ نوزاد متولد شده از مادران مبتلا به تیروئیدیت خودایمنی را بررسی کردند. آنها به این نتیجه رسیدند که ۲۸ درصد این نوزادان در روز سوم یا چهارم زندگی سطوح افزایش‌یافته TSH و ۴۷ درصد آنتی‌بادی TPO در روز ۱۵ زندگی داشتند. آنتی‌بادی‌ها در سن ۶ ماهگی غیرقابل تشخیص بودند. به نظر متناقض می‌رسد که علی‌رغم این یافته‌های آزمایشگاهی گذرا در نوزاد، TPO و آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیروگلوبولین (TG) بر عملکرد تیروئید جنین اثری نداشته و یا اثر اندکی دارند (Fisher, ۱۹۹۷). در حقیقت تخمین زده می‌شود که شیوع هیپوتیروئیدیسم نوزادی در مادران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو تنها ۱ مورد در هر ۱۸۰۰۰ نوزاد است (Brown, ۱۹۹۶).

■ هیپوتیروئیدیسم بدون علامت

این اختلال تیروئیدی در زنان شایع است، اما بروز آن بسته به سن، نژاد، میزان ید دریافتی رژیم غذایی و آستانه مورد استفاده TSH سرم برای تشخیص متفاوت است (Jameson, ۲۰۱۵). در دو مطالعه بزرگ که در آنها مجموعاً بیش از ۲۵۰۰۰ زن باردار در نیمه اول بارداری غربالگری شدند در ۲/۳ درصد از زنان هیپوتیروئیدیسم بدون علامت وجود داشت (Casey, ۲۰۰۵؛ Cleary-Goldman, ۲۰۰۸). میزان پیشرفت به سوی اختلال آشکار تیروئیدی تحت تأثیر عواملی چون سطح TSH ، سن، سایر بیماری‌ها از قبیل دیابت و وجود آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیروئیدی قرار دارد.

Diez و Iglesias (۲۰۰۴) ۹۳ زن غیرباردار دچار هیپوتیروئیدیسم بدون علامت را به مدت ۵ سال به صورت آینده‌نگر تحت نظر گرفتند. طبق گزارش آنها میزان TSH در یک

نامطلوب بوده، در خواندن مشکل داشته و IQ پایین‌تری داشتند. اگرچه مشکل این زنان تحت عنوان "هیپوتیروئیدیسم بدون علامت" شناخته شده بود اما میانگین سطح سرمی تیروکسین در آنها به گونه‌ای غیرطبیعی پایین بود و لذا احتمالاً تعداد زیادی از این افراد دچار هیپوتیروئیدیسم آشکار بوده‌اند.

به منظور بررسی بیشتر هرگونه عوارض نامطلوب، Casey و همکارانش (۲۰۰۵) در بیمارستان پارکلند در حین غربالگری ۱۷۳۹۸ زن باردار پیش از رسیدن به میانه بارداری، در ۲/۳ درصد آنها هیپوتیروئیدیسم بدون علامت شناسایی کردند. میزان وقوع زایمان پیش از موعد، کنده شدن جفت و بستری نوزادان در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان در این زنان در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود. Cleary-Goldman و همکارانش (۲۰۰۸) در مطالعه دیگری که بر روی ۱۰۹۹۰ زن انجام دادند رابطه‌ای میان هیپوتیروئیدیسم مادر و نتایج نامطلوب بارداری نیافتند.

بعدها، سایر مطالعات، ارتباطی را بین عملکرد تحت بالینی تیروئید و پیامدهای نامطلوب تأیید کردند (Chen, ۲۰۱۷; Maraka, ۲۰۱۶). در یک مطالعه ۲۴۸۸۳ زن، در طول بارداری تحت غربالگری قرار گرفته و با احتمال تقریباً دو برابر، دچار پره‌اکلاپسی شدید شدند (Wilson, ۲۰۱۲). در تحلیل همان کوهورت، ارتباط مستحکمی بین افزایش سطوح TSH و احتمال دیابت بارداری وجود داشت (Tudela, ۲۰۱۲). در نهایت، Nelson و همکاران (۲۰۱۴) خطر بالاتر دیابت و مرده‌زایی را گزارش کردند.

Lazarus و همکاران (۲۰۱۲) یافته‌های مطالعه چند مرکزی بین‌المللی CATS^۱ را گزارش کردند. در این مطالعه غربالگری قبل از بارداری تیروئید و درمان تصادفی هیپوتیروئیدیسم بدون علامت و هیپوتیروکسیمی ایزوله مادری را مورد ارزیابی قرار دارند. در این مطالعات گزارش شد که در موارد درمان شده، امتیاز IQ فرزندان در سن ۳ سالگی، بیشتر نبود.

علیرغم این یافته‌ها، این سؤال بی‌پاسخ وجود دارد که آیا درمان هیپوتیروئیدیسم بدون علامت، از شدت هر یک یا همه این پیامدهای نامطلوب گزارش شده می‌کاهد یا خیر. برای بررسی این موضوع، شبکه واحدهای طب مادر - جنین، بیش از ۹۷۰۰۰ زن باردار را از نظر اختلالات تیروئید تحت غربالگری قرار داده و

گزارش کردند که ۳/۳ درصد دچار هیپوتیروئیدیسم بدون علامت بودند. این ۶۷۷ زن به صورت تصادفی تحت درمان جایگزینی تیروکسین یا دارونما قرار گرفتند. همانطور که توسط Casey و همکاران (۲۰۱۷) گزارش شد و در جدول ۵-۵۸ نشان داده شده است، پیامدهای نامطلوب مادری در بارداری یا تکامل شناختی در فرزندان در ۵ سالگی بین گروه‌ها تفاوتی نداشت. امتیازهای تست تکاملی سالانه و نتایج اختلال عدم تمرکز - بیش‌فعالی و رفتاری نیز تفاوتی نداشت.

غربالگری در بارداری. به دنبال نتایج مطالعاتی که در سال ۱۹۹۹ انجام شد و در بالا آورده شد برخی از سازمان‌ها توصیه می‌کنند که غربالگری هیپوتیروئیدیسم بدون علامت و درمان آن در دوران پره‌ناتال انجام شود. به دنبال مطالعه Lazarus، امروزه دستورالعمل‌های بالینی جامعه غدد درون‌ریز، انجمن تیروئید آمریکا و انجمن متخصصین غدد درون‌ریز بالینی آمریکا همگی توصیه می‌کنند غربالگری در افرادی که در طول بارداری در معرض خطر قرار دارند انجام شود (De Groot, ۲۰۱۲; Garber, ۲۰۱۲). این توصیه همچنان توسط کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷) پیشنهاد می‌شود. یافته‌های Casey و همکاران (۲۰۱۷) نیز در راستای این توصیه‌ها قرار دارد.

■ هیپوتیروکسینمی منفرد در مادر

زنانی که مقادیر T4 آزاد سرم پایین دارند اما سطوح TSH در طیف طبیعی قرار دارد، به عنوان موارد هیپوتیروکسینمی مادری منفرد در نظر گرفته می‌شوند. بروز آن در دو کارآزمایی بزرگ ۱/۳ تا ۲/۱ درصد بود (Casey, ۲۰۰۷; Cleary-Goldman, ۲۰۰۸). همانطور که در شکل ۲-۵۸ نشان داده شده است، بر خلاف هیپوتیروئیدیسم بدون علامت، شیوع آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در این زنان کم است.

تحول دانش ما راجع به این اختلال تیروئید، مشابه هیپوتیروئیدیسم بدون علامت می‌باشد. مطالعات اولیه گزارش کردند که فرزندان زنان دچار هیپوتیروکسینمی منفرد با دشواری‌های عصبی تکاملی رو به رو بودند (Kooistra, ۲۰۰۶؛

1- Controlled Antenatal Thyroid Screening

| جدول ۵-۵۸. پیامدهای پری‌ناتال و بارداری براساس تشخیص و درمان بیماری‌های تیروئید | | | | |
|---|---------------------------|------------|---------------------|------------|
| پیامد | هیپوتیروئیدیسم بدون علامت | | هیپوتیروکسیمی منفرد | |
| | تیروکسین | دارونما | تیروکسین | دارونما |
| ماترنی | | | | |
| EGA در هنگام وضع حمل (هفته) | ۳۹/۱±۲/۵ | ۳۸/۹±۳/۱ | ۳۹±۲/۴ | ۳۸/۸±۳/۱ |
| تولد بیش از موعد ۳۴ هفته < | %۹/۱ | %۱۰/۹ | %۳/۸ | %۲/۷ |
| دکولمان جفت | %۰/۳ | %۱/۵ | %۱/۱ | %۰/۸ |
| پره‌اکلاپسی | %۶/۵ | %۵/۹ | %۳/۴ | %۴/۲ |
| دیابت | %۷/۴ | %۶/۵ | %۸ | %۹/۲ |
| پری‌ناتال و کودکی | | | | |
| مردم‌زایی | ۱۲/۱۰۰۰ | ۲۱/۱۰۰۰ | ۸/۱۰۰۰ | ۱۹/۱۰۰۰ |
| مرگ نوزاد | . | ۳/۱۰۰۰ | ۴/۱۰۰۰ | ۴/۱۰۰۰ |
| بستری NICV | %۸/۶ | %۶/۲ | %۱۱/۸ | %۱۱/۹ |
| وزن تولد > صدک دهم | %۹/۸ | %۸/۱ | %۸/۸ | %۷/۸ |
| میان IQ | ۹۷ (۸۵۱۰۵) | ۹۴ (۸۵۱۰۷) | ۹۴ (۸۳۱۰۱) | ۹۱ (۸۲۱۰۱) |
| (صدک ۲۵، ۷۵) | | | | |

در مورد تمام مقایسه‌ها، p value < ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

حال، اکثر بیمارانی که این آنتی‌بادی‌ها در آنها مثبت می‌شوند، یوتیروئید هستند. با این حال، این زنان دو تا پنج برابر بیشتر در معرض سقط زودرس قرار دارند (Stagnaro-Green، ۲۰۰۴؛ Thangaratinam، ۲۰۱۱). وجود آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید با زایمان پیش از موعد نیز مرتبط دانسته شده است (Stagnaro-Green، ۲۰۰۹). Negro و همکاران (۲۰۰۶) در یک کارآزمایی تصادفی درمانی بر روی ۱۱۵ زن یوتیروئید دارای آنتی‌بادی‌های ضد TPO، گزارش نمودند که درمان با لووتیروکسین به طور شگفت‌آوری میزان زایمان‌های پیش از موعد را از ۲۲ درصد به ۷ درصد کاهش داد. از سوی دیگر، Abbassi-Ghanavati و همکاران (۲۰۱۰) پیامدهای بارداری را در بیش از ۱۰۰۰ زن درمان نشده با آنتی‌بادی‌های ضد TPO بررسی کردند و مشاهده کردند خطر زایمان پیش از موعد در مقایسه با ۱۶۰۰۰ زن یوتیروئید بدون آنتی‌بادی تفاوتی نداشت. با این حال، این محققین دریافتند که خطر دکولمان جفت در این

Pop (۱۹۹۹، ۲۰۰۳). در مطالعه دیگری، Casey و همکاران (۲۰۰۷) افزایش احتمال خطر سایر پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال را در مقایسه با زنان یوتیروئید گزارش نکردند. همچنین در مطالعه CATS که قبلاً ذکر شد، در زنان مبتلا به هیپوتیروکسیمی منفرد که با تیروکسین تحت درمان قرار گرفتند، پیامدهای عصبی‌شناختی بهبود نیافته بود (Lazarus، ۲۰۱۲). کارآزمایی بالینی انجام شده توسط شبکه واحدهای طب مادر - جنین، اطلاعاتی برای پاسخ به این پرسش فراهم آورده است. Casey و همکاران (۲۰۱۷) ذکر کردند که پیامدهای نامطلوب در هیچ یک از این گروه‌ها افزایش نیافته و درمان اولیه با تیروکسین هیچ‌گونه مزایایی فراهم نکرده است (جدول ۵-۵۸).

■ بیماری یوتیروئید خودایمنی تیروئید

اتوانی‌های تیروئید علیه TPO و TG در ۶ تا ۲۰ درصد از زنان سنین باروری شناسایی شدند (Thangaratinam، ۲۰۱۱). با این

زنان سه برابر بیشتر است.

زنان غیرباردار دارای آنتی‌بادی‌های ضد TPO نیز در معرض خطر پیشرفت به سوی بیماری تیروئیدی و تیروئیدیت پس از زایمان قرار دارند (Jameson, ۲۰۱۵؛ Stagnaro-Green, ۲۰۱۲a). در حال حاضر هیچ مؤسسه تخصصی انجام غربالگری عمومی برای آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید را توصیه نمی‌کند (DeGroot, ۲۰۱۲؛ Stagnaro-Green, ۲۰۱۱a, ۲۰۱۲a).

■ کمبود ید

کاهش غنی‌سازی نمک طعام و فراورده‌های نان به وسیله ید طی ۲۵ سال گذشته در ایالات متحده باعث شده است که هر از چند گاهی مواردی از کمبود ید شناسایی شود (Caldwell, ۲۰۰۵؛ Hollowell, ۱۹۹۸). جدیدترین بررسی وضعیت تغذیه‌ای و سلامت ملی نشان می‌دهد که در جمعیت عمومی میزان ید در حد کفایت است (Caldwell, ۲۰۱۱). با این حال متخصصان توافق دارند که میزان ید غذا در جمعیت مستعد کمبود ید باید تحت پایش مداوم باشد. در سال ۲۰۱۱ اداره مکمل‌های تغذیه‌ای سازمان ملی بهداشت کارگروهی را با هدف پژوهش بر روی ید تشکیل داد و حمایت کرد. شرکت‌کنندگان بر کاهش میانه ید ادراری به $125 \mu\text{g/L}$ در زنان باردار و اثرات سوء بالقوه آن بر روی جنین در حال تکامل تأکید کردند (Swanson, ۲۰۱۲).

نیاز تغذیه‌ای به ید به دلیل افزایش تولید هورمون تیروئید، افزایش دفع کلیوی و نیاز جنین به ید طی بارداری افزایش می‌یابد. از مدت زمان کوتاهی پس از لقاح وجود مقادیر کافی ید برای تکامل عصبی نوزاد ضروری است و ناهنجاری‌هایی که در اثر کمبود ید پدید می‌آیند بستگی به شدت کمبود ید دارند. طبق تخمین سازمان بهداشت جهانی (WHO) حداقل ۳۸ میلیون نفر در سرتاسر دنیا در معرض درجات مختلفی از آسیب‌های مغزی ناشی از ید هستند (Alipui, ۲۰۰۸).

اگرچه اینکه کمبود خفیف بتواند باعث اختلالات ذهنی شود محل شک است اما تجویز مکمل‌های ید می‌تواند مانع گواتر نوزاد شود (Stagnaro-Green, ۲۰۱۲b). از سوی دیگر کمبود شدید ید در بسیاری از موارد باعث آسیب می‌شود که به‌طور تیبیک در کریتینسم اندمیک دیده می‌شود (Delange, ۲۰۰۱).

فرض بر این است که کمبود متوسط ید تأثیرات متوسط و متغیری بر روی کارکردهای ذهنی و سایکوموتور دارد. Berbel و همکاران (۲۰۰۹) مصرف روزانه مکمل ید را در بیش از ۳۰۰ زن باردار دچار کمبود متوسط ید در سه بازه زمانی (۴ تا ۶ هفته، ۱۲ تا ۱۴ هفته و پس از زایمان) آغاز کردند. آنها دریافتند که امتیاز تکامل عصبی رفتار در کودکان زنانی که از ابتدای بارداری $200 \mu\text{g}$ پتاسیم یدید مصرف می‌کردند بهتر بود. همچنین Velasco و همکاران (۲۰۰۹) مشاهده کردند که امتیاز تکامل سایکوموتور Bayley در کودکان زنانی که در سه ماهه اول $300 \mu\text{g}$ مکمل ید دریافت کرده بودند بالاتر بود. بالعکس، Murcia و همکاران (۲۰۱۱) امتیاز سایکوموتور پایین‌تری در نوزادان ۱ ساله‌ای که مادرانشان مصرف روزانه بیش از $150 \mu\text{g}$ مکمل را گزارش کرده بودند مشاهده کردند. در حال حاضر دو کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی مصرف مکمل ید در زنان باردار با کمبود خفیف تا متوسط ید در هند و تایلند در حال انجام است. این مطالعات پاسخ‌های لازم درباره اینکه آیا مصرف مکمل ید در این زنان مفید است یا خیر را فراهم خواهند کرد (Pearce, ۲۰۱۶).

طبق توصیه انستیتوی پزشکی (۲۰۰۱) میزان دریافت روزانه ید در دوران بارداری باید $220 \mu\text{g/day}$ و در دوران شیردهی $290 \mu\text{g/day}$ باشد (فصل ۹). جامعه غدد درون‌ریز (De Groot, ۲۰۱۲) مصرف توسط روزانه $150 \mu\text{g}$ ید را در زنان سنین باروری پیشنهاد می‌کند که می‌بایست طی بارداری و شیردهی به $250 \mu\text{g}$ افزایش یابد. انجمن تیروئید آمریکا توصیه می‌کند در زنان باردار و یا شیرده 150 میکروگرم ید به ویتامین‌های پره‌ناتال اضافه شود (Becker, ۲۰۰۶). با این حال، طبق گفته Leung و همکاران (۲۰۱۱) تنها ۵۱ درصد از مولتی‌ویتامین‌های پره‌ناتال در ایالات متحده حاوی ید هستند. از آنجایی که اغلب موارد هیپوتیروئیدسمی مادر در سرتاسر دنیا ناشی از کمبود نسبی ید هستند تجویز مکمل‌های ید حتی ممکن است نیاز به درمان با ید را در این زنان مرتفع کند (Gyamfi, ۲۰۰۹). با این حال، بدون وجود شواهد مزیت، تنظیم هزینه مکمل ید در تعداد زیادی از زنان باردار در مناطق با کمبود ید خفیف بسیار مشکل است (Pearce, ۲۰۱۶).

از سوی دیگر، صاحب‌نظران در مقابل مصرف بیش از حد

Stagnaro-Green, ۲۰۱۱b, ۲۰۱۲a). اختلال عملکرد تیروئید که طی ۱۲ ماه شروع می‌شود شامل هیپرتیروئیدیسم، هیپوتیروئیدیسم یا هر دو است. استعداد ابتلا به تیروئیدیت از قبل از بارداری وجود داشته و مستقیماً با افزایش سطح سرمی اتوانتی‌بادی‌های تیروئیدی مرتبط است. ۵۰ درصد از زنانی که در اوایل بارداری دارای تیتراهای بالای آنتی‌بادی هستند معمولاً دچار بیماری می‌شوند (Stagnaro-Green, ۲۰۱۲a). در یک مطالعه هدفمند که بر روی ۸۲ زن مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام شد، تیروئیدیت پس از زایمان در ۱۶ درصد رخ داد و در مقایسه با جمعیت عمومی ۳ برابر شایع‌تر بود (Gallas, ۲۰۰۲). نکته مهم این است که ۴۶ درصد از افرادی که تشخیص تیروئیدیت آشکار پس از زایمان در آنها گذاشته شده بود دارای آنتی‌بادی TPO در سه ماهه اول بودند.

تظاهرات بالینی

تیروئیدیت پس از زایمان کمتر به صورت بالینی تشخیص داده می‌شود چرا که این بیماری مشخصاً چندین ماه پس از زایمان بروز می‌کند و نشانه‌های مبهم و غیراختصاصی دارد. این نشانه‌ها اغلب ممکن است به عنوان استرس ناشی از مادر شدن تفسیر شوند (Stagnaro-Green, ۲۰۰۴). تظاهرات بالینی متفاوت است و به طور کلاسیک دو فاز بالینی وجود دارند که ممکن است به صورت پشت سر هم رخ می‌دهند. اولین و زودرس‌ترین مرحله، تیروتوکسیکوز ناشی از تخریب است. که ناشی از آزادسازی بیش از حد هورمون بر اثر اختلال در غده تیروئید است. شروع این اختلال ناگهانی است و معمولاً یک گواتر کوچک و غیردردناک نیز یافت می‌شود. اگرچه نشانه‌های بسیاری ممکن است وجود داشته باشد، اما تنها نشانه‌هایی که در زنان تیروتوکسیک در مقایسه با افراد طبیعی گروه کنترل شایع‌تر هستند عبارت‌اند از خستگی و تپش قلب. سیر زمانی این مرحله تیروتوکسیک معمولاً بیش از چند ماه نبوده و داروهای تیونامید بر روی آن بی‌اثر هستند. در صورتی که نشانه‌ها شدید باشند می‌توان بتالاکر تجویز کرد. چهار تا هشت ماه پس از زایمان، فاز دوم و معمولاً تأخیری به صورت هیپوتیروئیدیسم ناشی از تیروئیدیت رخ می‌دهد. بزرگی تیروئید و سایر نشانه‌ها شایع بوده

مکمل‌ها هشدار می‌دهند. Teng و همکارانش (۲۰۰۶) این احتمال را مطرح کرده‌اند که دریافت مقادیر بیش از حد $> 300 \mu\text{g/day}$ - ممکن است منجر به هیپوتیروئیدیسم بدون علامت و تیروئیدیت خودایمنی شود. جامعه غدد درون‌ریز در همراهی با WHO توصیه می‌کند از مصرف بیش از دو برابر دوز توصیه شده $500 \mu\text{g}$ در روز اجتناب شود (De Groot, ۲۰۱۲; Leung, ۲۰۱۱).

■ هیپوتیروئیدیسم مادرزادی

از آنجایی که تشخیص هیپوتیروئیدیسم در نوزادان معمولاً مورد غفلت واقع می‌شود غربالگری نوزادان در سرتاسر جهان در سال ۱۹۷۴ مطرح شد و در حال حاضر از لحاظ قانونی در تمامی ایالات اجباری است. هیپوتیروئیدیسم در تقریباً ۱ نوزاد در هر ۳۰۰۰ نوزاد رخ می‌دهد و یکی از قابل پیشگیری‌ترین علل عقب‌ماندگی ذهنی است (LaFranchi, ۲۰۱۱). اختلالات تکاملی غده تیروئید از قبیل آژنزی و هیپوپلازی مسؤول ۸۰-۹۰ درصد این موارد هستند. موارد باقی‌مانده هیپوتیروئیدیسم اولیه مادرزادی ناشی از نقائص ارثی در تولید هورمون تیروئید هستند. (Moreno, ۲۰۰۸).

در نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم مادرزادی درمان زودهنگام و قوی از طریق جایگزینی تیروکسین، حیاتی است. با این حال برخی از نوزادانی که حین برنامه‌های غربالگری مشخص شده که مبتلا به هیپوتیروئیدیسم مادرزادی شدید بوده‌اند و درمان مناسب دریافت کرده‌اند در دوران نوجوانی اختلالات شناختی بروز می‌دهند (Song, ۲۰۰۱). بنابراین شدت هیپوتیروئیدیسم مادرزادی در مقایسه با زمان درمان، بر روی عملکرد شناختی فرد در طولانی‌مدت تأثیر بیشتری دارد. طبق گزارش Olivieri و همکارانش (۲۰۰۲) در ۸٪ از ۱۴۲۰ نوزادی که دچار هیپوتیروئیدیسم مادرزادی بودند سایر ناهنجاری‌های عمده مادرزادی نیز وجود داشته است.

■ تیروئیدیت پس از زایمان

تیروئیدیت خودایمنی گذرا همواره در ۱۰-۵ درصد از زنان در طی نخستین سال پس از تولد فرزند دیده می‌شود (Nathan, ۲۰۱۴؛

ادینبورگ^۱ رابطه معنی‌داری دارد. طبق گزارش Kuipers و همکاران (۲۰۰۱) آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز تیرویدی نشانگری برای افسردگی پس از زایمان در زنان یوتیروید هستند. Harris و همکاران (۲۰۰۲) در یک کارآزمایی تصادفی هیچ تفاوتی در میزان افسردگی پس از زایمان در ۳۴۲ زن دارای آنتی‌بادی ضد TPO که تحت درمان با لووتیروکسین یا دارونما بودند گزارش نکردند.

■ بیماری ندولار تیروید

ندول‌های تیروید در ۱ تا ۲ درصد از زنان سن بارداری یافت می‌شوند (Fitzpatrick, ۲۰۱۰). درمان ندول قابل لمس تیروید در دوران بارداری بستگی به سن بارداری دارد. ندول‌های کوچکی که به کمک روش‌های حساس سونوگرافیک شناسایی می‌شوند در برخی از جمعیت‌ها در دوران بارداری شایع هستند. به عنوان مثال Kung و همکارانش (۲۰۰۲) با استفاده از سونوگرافی با قدرت تفکیک بالا دریافتند که در ۱۵ درصد از زنان چینی ندول‌های بزرگتر از ۲ میلی‌متر وجود دارد. در تقریباً نیمی از این موارد، ندول‌ها متعدد بوده و معمولاً با پیشرفت بارداری تا حدودی بزرگتر شده و پس از زایمان پسرفت نمی‌کرده‌اند. نمونه‌برداری از ندول‌های بزرگتر از ۵ میلی‌متر مکتب که در ماه سوم پایدار مانده بودند معمولاً نشان‌دهنده هیپرپلازی ندولار بوده و هیچکدام از ندول‌ها بدخیم نبودند. در اکثر مطالعات، ۹۰ تا ۹۵ درصد ندول‌های منفرد خوش‌خیم هستند (Burch, ۲۰۱۶). ارزیابی ندول‌های تیروید طی بارداری می‌بایست مشابه بیماران غیرباردار باشد. همان‌طور که در فصل ۴۶ بحث شد، اگرچه در صورت استفاده از دوزهای پایین‌تر میزان مواجهه جنین با اشعه حداقل خواهد بود اما اغلب منابع توصیه می‌کنند که در دوران بارداری اسکن با یُد رادیواکتیو انجام نشود (ACOG, ۲۰۱۷). بررسی سونوگرافیک می‌تواند ندول‌های بزرگتر از ۰/۵ سانتی‌متر را با اطمینان شناسایی کرده و ماهیت توپر یا کیستیک آنها را نیز مشخص کند. طبق نظر انجمن متخصصین غدد بالینی آمریکا، ویژگی‌های سونوگرافیک مرتبط با بارداری عبارتند از الگوی هیپواکتورن، حاشیه‌های نامنظم و میکروکلسیفیکاسیون

و در مقایسه با مرحله تیروتوکسیک بارزتر هستند. درمان جایگزینی با تیروکسین مشخصاً به مدت ۱۲-۶ ماه تجویز می‌شود و دوز آن بین ۲۵ تا ۷۵ میکروگرم در روز متغیر است. Stagnaro-Green و همکاران (۲۰۱۱b) نتایج پیگیری پس از زایمان ۴۵۶۲ زن باردار ایتالیایی که از نظر بیماری تیروید در دوران بارداری غربالگری شده بودند را گزارش کردند. سطح سرمی TSH و آنتی‌بادی ضد TPO مجدداً در ۶ و ۱۲ ماه اندازه‌گیری شد. به طور کلی دوسوم از ۱۶۹ زن (۳/۹ درصد) مبتلا به تیرویدیت پس از زایمان تنها دچار هیپوتیرویدیسم بودند. یک‌سوم دیگر از موارد دچار هیپرتیرویدیسم بودند، اما تنها در ۱۴ درصد از کل زنان پیشرفت دو مرحله‌ای «کلاسیک» که در بالا توصیف شد مشاهده گردید. این یافته‌ها با یافته‌های حاصل از ۲۰ مطالعه دیگر بین سال‌های ۱۹۸۲ و ۲۰۰۸ مطابقت دارد (Stagnaro-Green, ۲۰۱۲a).

نکته مهم این است که، خطر ابتلاء نهایی به هیپوتیرویدیسم ماندگار در زنانی که به یکی از انواع تیرویدیت پس از زایمان مبتلا شده‌اند ۲۰ تا ۳۰ درصد است و این میزان با گذشت هر یک سال ۳/۶ درصد زیادت‌ر می‌شود (Nathan, ۲۰۱۴). زنانی که طی مرحله اولیه هیپرتیرویدیسم تیت‌های بالاتری از آنتی‌بادی ضد تیروید و TSH بالا دارند در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به هیپوتیرویدیسم هستند. سایر آنها ممکن است دچار بیماری بدون علامت شوند اما نیمی از افراد مبتلا به تیرویدیت که دارای آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز هستند طی ۶-۷ سال دچار هیپوتیرویدیسم ماندگار می‌شوند (Stagnaro-Green, ۲۰۱۲a).

این احتمال مطرح شده است که بین تیرویدیت پس از زایمان و افسردگی پس از زایمان ارتباطی وجود داشته باشد اما هنوز این مسأله ثابت نشده است. طبق یافته Lucas و همکارانش (۲۰۰۱) میزان بروز افسردگی پس از زایمان در طی ۶ ماه در زنان مبتلا به تیرویدیت با گروه کنترل یکسان و مساوی با ۱/۷ درصد بوده است. Pederson و همکارانش (۲۰۰۷) در مطالعه‌ای که بر روی ۳۱ زن انجام دادند دریافتند که قرار داشتن میزان تیروکسین تام سرم در حد پایین محدوده طبیعی با غیرطبیعی بودن امتیاز فرد در مقیاس افسردگی پُست ناتال

فیلتراسیون گلوмерولی باعث افزایش نیاز مادر به کلسیم می‌شوند. در حین بارداری، غلظت سرمی $25\text{و}1$ دی‌هیدروکسی ویتامین D دو برابر شده و باعث افزایش جذب کلسیم از سیستم گوارشی می‌گردد. منشاء این هورمون احتمالاً جفت و یا دسیدوا است چرا که سطح PTH در دوران بارداری در حد پایین طبیعی قرار داشته و یا کاهش می‌یابد (Cooper, ۲۰۱۱; Molitch, ۲۰۰۰). همراه با کاهش غلظت آلبومین سرم، سطح کلسیم تام سرم نیز کاهش می‌یابد اما سطح کلسیم یونیزه تغییری نمی‌کند. Vargas Zapata و همکارانش (۲۰۰۴) و نیز سایر محققان این احتمال را مطرح کرده‌اند که فاکتور رشد شبه‌انسولینی 1 (IGF-1) در هموستاز کلسیم و جذب و بازسازی استخوان به ویژه در مادرانی که کلسیم دریافتی‌شان کم است نقش دارد.

■ هیپرپاراتیرویدیسم

هیپرکلسمی در ۹۰ درصد موارد ناشی از هیپرپاراتیرویدیسم و یا کانسر است (Potts, ۲۰۱۵). از آنجایی که بسیاری از سیستم‌های آزمایشگاهی اتوماتیک، اندازه‌گیری کلسیم سرم را نیز شامل می‌شوند برخلاف گذشته که تشخیص براساس علائم صورت می‌گرفت، اغلب بیماران در غربالگری روتین شناسایی می‌شوند (Pallan, ۲۰۱۲). طبق گزارش‌ها شیوع این وضعیت ۲-۳ مورد در هر ۱۰۰۰ زن است اما برخی تخمین می‌زنند که اگر موارد بدون علامت را هم در نظر بگیریم این میزان به ۱۴ مورد در هر ۱۰۰۰ زن برسد. تقریباً ۸۰ درصد از موارد بیماری ناشی از آدنوم منفرد بوده و ۱۵ درصد موارد از پرکاری هر چهار غده ناشی می‌شود. در سایر موارد یا یک بدخیمی مسؤول هیپرکلسمی است و یا علت هیپرکلسمی یک علت کاملاً مشخص است. نکته قابل توجه این است که PTH تولید شده توسط تومور کاملاً مشابه PTH طبیعی نیست و ممکن است توسط روش‌های معمول شناسایی نشود.

در اغلب بیماران سطح کلسیم سرم تنها تا $1-1.5\text{mg/dL}$ بیش از بالاترین حد طبیعی افزایش می‌یابد. این می‌تواند توجیه‌کننده این مسأله باشد که چرا تنها ۲۰ درصد افرادی که

(Gharib, ۲۰۰۵). آسیراسیون با سوزن ظریف (FNA) روشی عالی برای ارزیابی ندول‌ها است و بررسی شاخص‌های نواموری و نیز رنگ‌آمیزی با استفاده از ایمونوگلوبولین‌ها روش قابل اطمینانی برای بررسی بدخیمی هستند (Hegedüs, ۲۰۰۴). اگر در FNA ضایعه فولیکولار دیده شود، جراحی ممکن است تا پس از زایمان به تعویق بیفتد.

ارزیابی کانسر تیروئید نیازمند بررسی‌های چند جانبه است (Fagin, ۲۰۱۶). اغلب کارسینوم‌های تیروئید از نوع خوب تمایز یافته هستند و سیر آهسته‌ای دارند. Messuti و همکارانش (۲۰۱۴) شواهدی ارائه دادند و مبنی بر اینکه پایداری یا عود این تومورها ممکن است در زنان باردار شایع‌تر باشد. هنگامی که بدخیمی تیروئید طی سه ماهه اول یا دوم تشخیص داده شود، تیروئیدکتومی را می‌توان پیش از سه ماهه سوم انجام داد (فصل ۶۳). در زنانی که شواهدی از سرطان مهاجم تیروئید دارند و یا در زنانی که در سه ماهه سوم مورد تشخیص قرار می‌گیرند، درمان جراحی را می‌توان تا بلافاصله پس از زایمان به تعویق انداخت (Gharib, ۲۰۱۰).

بیماری‌های پاراتیروئید

عملکرد هورمون پاراتیروئید (PTH) ثابت نگه داشتن غلظت کلسیم در مایع خارج سلولی است. این هورمون 84 آمینواسیدی مستقیماً بر روی استخوان‌ها و کلیه و به طور غیرمستقیم بر روی روده کوچک (از طریق تأثیرش بر روی ساخته شدن ویتامین D $25(\text{OH})_2$) اثر گذاشته و باعث افزایش کلسیم سرم می‌شود (Potts, ۲۰۱۵). ترشح این هورمون از طریق یک سیستم فیدبک منفی توسط غلظت کلسیم یونیزه سرم تنظیم می‌شود. کلسی‌تونین یک هورمون پاراتیروئیدی قوی است که به عنوان آنتاگونیست فیزیولوژیک هورمون پاراتیروئید عمل می‌کند. در مورد تعادل میان این هورمون‌ها و متابولیسم کلسیم و همچنین پروتئین مرتبط با PTH که توسط بافت‌های جنین تولید می‌شود در فصل ۴ صحبت شده است.

نیاز جنین به کلسیم (300mg/day در اواخر بارداری و در مجموع 30 گرم) و نیز افزایش دفع کلیوی کلسیم در اثر افزایش

دچار افزایش غیرطبیعی سطح کلسیم هستند علامتدار می‌شوند (Bilezikian, ۲۰۰۴). با این حال در یک چهارم موارد نشانه‌ها هنگامی ظاهر می‌شوند که افزایش سطح کلسیم سرم ادامه پیدا می‌کند. تظاهرات بحران هیپرکلسمی عبارت‌اند از استوپور، تهوع، استفراغ، ضعف، خستگی و از دست رفتن آب بدن.

تمام زنان مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم علامتدار می‌بایست تحت عمل جراحی قرار گیرند (Pott, ۲۰۱۵). اندیکاسیون‌های پاراتیروئیدکتومی عبارت‌اند از بالا بودن سطح کلسیم سرم به میزان 1mg/dL بالاتر از بالاترین حد طبیعی، کلیانس محاسبه شده کراتینین کمتر از 60mL/min کاهش دانسیته استخوان و یا سن کمتر از ۵۰ سال (Bilezikian, ۲۰۰۹). در بیمارانی که کراتربایی مربوطه را پر نمی‌کنند می‌بایست سطح کلسیم و کراتینین به صورت سالانه اندازه‌گیری و ارزیابی تراکم استخوان هر ۱ تا ۲ سال انجام شود (Pallan, ۲۰۱۲).

هیپرپاراتیروئیدیسم در بارداری

تعداد موارد هیپرپاراتیروئیدیسم در بارداری براساس مطالعه مروری Schnatz و Thaxton (۲۰۰۵) کمتر از ۲۰۰ مورد است. مانند افراد غیرباردار، هیپرپاراتیروئیدیسم در افراد باردار نیز ناشی از آدنوم پاراتیروئید است. مواردی از تولید هورمون پاراتیروئید به صورت اکتویک و موارد نادری از کارسینوم پاراتیروئید نیز گزارش شده است (Montoro, ۲۰۰۰; Saad, ۲۰۱۴). نشانه‌ها عبارت‌اند از حالت تهوع، ضعف عمومی، سنگ کلیه و اختلالات روانپزشکی. گهگاه هیپرپاراتیروئیدیسم خود را به صورت پانکراتیت نشان می‌دهد (Cooper, ۲۰۱۱; Hirsh, ۲۰۱۵).

از لحاظ تئوری، هیپرپاراتیروئیدیسم در دوران بارداری بهتر می‌شود چرا که در این دوران مقدار قابل توجهی کلسیم به جنین منتقل شده و نیز ترشح کلسیم از کلیه افزایش می‌یابد (Power, ۱۹۹۹). در عین حال پس از قطع شدن "اثرات محافظتی" بارداری، خطر قابل توجه وقوع بحران هیپرکلسمیک در دوران پس از زایمان وجود دارد. این وضعیت تهدیدکننده حیات در کلسیم‌های بالاتر از 14mg/dL دیده می‌شود و با علائم تهوع، استفراغ، ترمور، دهیدراتاسیون و تغییرات وضعیت ذهنی مشخص می‌شود (Malekar-Raikar, ۲۰۱۱).

طبق گزارش‌های قدیمی‌تر وقوع مرگ جنین و زایمان پیش از موعد در بارداری‌های همراه با هیپرپاراتیروئیدیسم زیادتر بوده است. با این حال در گزارشات اخیر میزان کمتری از مرده‌زایی، مرگ نوزادی و تنانی نوزادی گزارش شده است (Kovacs, ۲۰۱۱). سایر عوارض جنینی عبارتند از سقط، محدودیت رشد جنین و وزن پایین هنگام تولد (Chamathi, ۲۰۱۱; Schnatz, ۲۰۰۵) میزان بروز پره‌اکلامپسی را ۲۵ درصد گزارش کرد.

درمان در بارداری. در صورت وجود علائم، ارجح آن است که آدنوم پاراتیروئید به روش جراحی برداشته شود. این اقدام از مورییدته جنین و نوزاد و هم‌چنین بحران پاراتیروئید پس از زایمان جلوگیری می‌کند (Kovacs, ۲۰۱۱). جراحی الکتیو گردن در دوران بارداری، حتی در سه ماهه سوم، معمولاً به خوبی تحمل می‌شود (Hirsch, ۲۰۱۵; Stringer, ۲۰۱۷; Schnatz, ۲۰۰۵). در یک زن باردار در هفته ۲۳ بارداری یک آدنوم مדיاستن خارج شد (Rooney, ۱۹۹۸; Saad, ۲۰۱۴).

درمان دارویی در زنان باردار بدون علامت دچار هیپرکلسمی خفیف مناسب است (Hirsch, ۲۰۱۵). در این حالت بیماران در دوران نفاس از نظر بحران هیپرکلسمیک پایش می‌شوند. درمان دارویی اولیه شامل کلسی‌تونین جهت کاهش آزاد شدن کلسیم از استخوان یا فسفات خوراکی $1-1/5$ گرم در روز در دوزهای منقسم جهت اتصال به کلسیم اضافی است. در زنانی که سطح کلسیم سرمشان به طرز خطرناکی بالا بوده و یا آنهایی که بر اثر بحران هیپرکلسمیک دچار کاهش سطح هوشیاری (در حد obtundation) هستند باید از درمان اورژانسی استفاده شود. با تجویز نرمال سالین برای بیمار دیورز ایجاد می‌شود تا جریان ادرار به بیش از ۱۵۰ میلی‌لیتر در ساعت برسد. با تجویز فوروسماید در دوزهای معمول می‌توان بازجذب توبولی کلسیم را مهار کرد. پیشگیری از وقوع هیپوکالمی و هیپومینزمی را باید حتماً مد نظر داشت. درمان‌های کمکی عبارت‌اند از میترامایسین که جذب استخوانی را مهار می‌کند.

اثرات بر روی نوزاد. به طور طبیعی سطح کلسیم خون * بندناف بالاتر از کلسیم خون مادر است (فصل ۷). در صورتی که

نیاز جنین به کلسیم سبب افزایش نیاز مادر شود. هدف درمان طی بارداری حفظ سطح کلسیم اصلاح شده در پایین‌ترین طیف نرمال است.

■ استئوپروز مرتبط با بارداری

با وجود اینکه نیاز به کلسیم در دوران بارداری به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد به طور قطع نمی‌توان گفت که بارداری در اغلب زنان باعث استئوپنی می‌شود (Kaur, ۲۰۰۳; To, ۲۰۰۳). Kraemer و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای بر روی ۲۰۰ زن باردار که در آنها توده استخوانی با استفاده از اولتراسونومتري کمی کالکائئوس اندازه‌گیری شده بود، نشان دادند که تراکم استخوان طی بارداری کاهش می‌یابد. زنانی که شیرده بودند، بارداری دوقلو داشتند یا BMI پایین داشتند در معرض خطر بیشتری برای از دست دادن بافت استخوان قرار داشتند. Thomas و Weisman (۲۰۰۶) در مطالعه مروری خود می‌گویند که دانسیته مواد معدنی در استخوان در طی دوران بارداری به طور متوسط ۳-۴ درصد کاهش می‌یابد. شیردهی نیز دورهای از تعادل منفی کلسیم است که از طریق بازجذب استخوانی در مادر اصلاح می‌شود. Feigenberg و همکاران (۲۰۰۸) دانسیته استخوان را به روش سونوگرافیک در دوران پس از زایمان در زنان جوانی که نخستین زایمان خود را انجام داده بودند بررسی کرده و دریافتند که توده استخوانی در استخوان‌های کورتیکال این افراد در مقایسه با گروه کنترل (که زنانی بودند که تجربه بارداری نداشتند) کاهش یافته است. در موارد نادر ممکن است برخی از زنان در دوران بارداری یا شیردهی دچار استئوپروز ایدیوپاتیک شوند (Hellmeyer, ۲۰۰۷).

شایع‌ترین نشانه استئوپروز کمردرد اواخر بارداری و یا دوره نفاس است. سایر نشانه‌ها عبارت‌اند از درد لگن که می‌تواند یکطرفه یا دوطرفه باشد و دشواری در تحمل وزن تا بی‌حرکتی تقریباً کامل (Maliha, ۲۰۱۲). در بیش از نیمی از زنان علت مشخصی برای استئوپنی یافت نمی‌شود. برخی از علل شناخته شده عبارت‌اند از چهارین تنها تفکیک نشده، در بستر ماندن طولانی و تجویز کورتیکواستروئید (Cunningham, ۲۰۰۵؛ Galambosi, ۲۰۱۶). در تعداد معدودی از بیماران نهایتاً

مادر دچار هیپوپاراتیروئیدیسم باشد افزایش غیرطبیعی کلسیم در خون مادر و به تبع آن خون جنین باعث سرکوب عملکرد پاراتیروئید جنین می‌شود. به همین دلیل پس از تولد کلسیم خون جنین به سرعت کاهش یافته و ۱۵-۲۵ درصد از این نوزادان دچار هیپوکلسمی شدید، با یا بدون تتانی می‌شوند (Molitch, ۲۰۰۰). هیپوپاراتیروئیدیسم نوزادی ناشی از هیپوپاراتیروئیدیسم مادر معمولاً گذرا است و می‌بایست با کلسیم و کلسی‌تریول درمان شود. با این حال، کلسی‌تریول در شیرخواران پیش از موعد مؤثر نیست، چرا که گیرنده روده‌ای ویتامین D به میزان کافی بیان نشده است (Kovacs, ۲۰۱۱). در صورت وقوع تتانی یا تشنج در نوزاد باید مادر را از لحاظ وجود هیپوپاراتیروئیدیسم بررسی کرد (Beattie, ۲۰۰۰; Ip, ۲۰۰۳).

■ هیپوپاراتیروئیدیسم

شایع‌ترین علت هیپوکلسمی هیپوپاراتیروئیدیسم است که معمولاً به دنبال جراحی تیروئید یا پاراتیروئید ایجاد می‌شود. طبق تخمین، به دنبال ۷ درصد از تیروئیدکتومی‌های توتال، هیپوپاراتیروئیدیسم اتفاق می‌افتد (Shoback, ۲۰۰۸). هیپوپاراتیروئیدیسم وضعیت نادر است که مشخصات آن عبارت‌اند از اسپاسم ماهیچه‌های صورت، کرامپ‌های عضلانی و پارستزی لب‌ها، زبان، انگشتان و پاها. این علائم ممکن است به سوی تتانی و تشنج پیشرفت کنند (Potts, ۲۰۱۵). در زنان بارداری که دچار هیپوکلسمی مزمن هستند ممکن است استخوان‌های جنین دمی‌نرالیزه شده و منجر به وقوع شکستگی‌های متعدد استخوانی در دوران نوزادی شود (Alikasifoglu, ۲۰۰۵).

درمان مادر عبارت است از ۲۵۰۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ (کلسی‌تریول)، دی‌هیدروکسی استرول و یا دوزهای بالای ویتامین D در حد ۵۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ واحد در روز؛ گلوکوکورتیکوئید یا لاکتات کلسیم با دوز ۳-۵ گرم در روز؛ و رژیم غذایی حاوی مقادیر پایین فسفات. چالش درمان در زنان مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم شناخته شده، درمان سطح کلسیم خون است. ممکن است افزایش جذب کلسیم که به طور تیبیک در دوران بارداری رخ می‌دهد سبب کاهش نیاز به کلسیم شود و یا

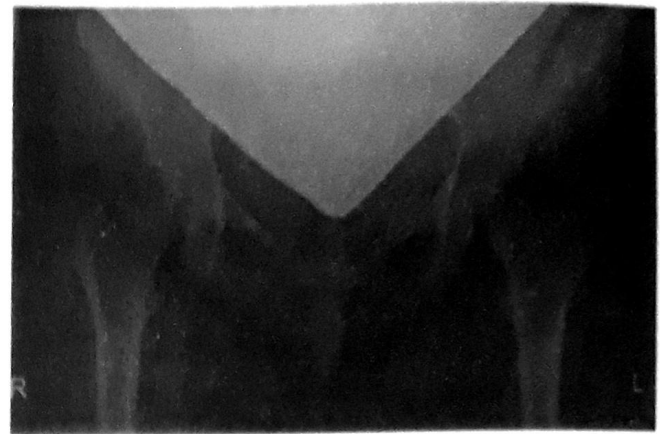
کنترل یا تحریک آن دارد. این روابط متقابل توسط Lekarev و New (۲۰۱۱) مرور شده‌اند و به تفصیل در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

■ فنوکروموسیتوم

فنوکروموسیتوم‌ها تومورهای کرومافینی هستند که کاتکولامین ترشح کرده و معمولاً در مدولای آدرنال واقع شده‌اند، اگرچه ۱۰ درصد از آنها در گره‌های سمپاتیک قرار دارند. این تومور را تومور ۱۰ درصد می‌نامند زیرا تقریباً ۱۰ درصد از آنها دوطرفه‌اند، ۱۰ درصد در خارج آدرنال قرار دارند و ۱۰ درصدشان بدخیم هستند. در برخی از سندرم‌های نئوپلازی‌های متعدد اندوکراین (چه اتوزومی غالب و چه مغلوب) و همچنین در نوروفیبروماتوز و بیماری فون هیللینداو، میان کارسینوم مدولاری تیروئید و هیپرپاراتیروئیدیسم ارتباط وجود دارد (Neumann, ۲۰۱۵).

این تومورها در تقریباً ۱ مورد در هر ۵۰/۰۰۰ بارداری رخ می‌دهند (Quartermaine, ۲۰۱۷). نکته مهم این است که این تومورها در ۰/۱ درصد از بیماران هیپرتانسیو یافت می‌شوند (Abdelmannan, ۲۰۱۱). با این حال، به طور شایعی در اتوپسی یافت می‌شوند و تنها گهگاه از نظر بالینی تشخیص داده می‌شوند. علائم معمولاً گاه‌گیر بوده و شامل بحران پرفشاری خون، اختلالات تشنجی و حملات اضطرابی می‌شود. شصت درصد از بیماران دچار پرفشاری خون دائمی هستند که نیمی از آنها دچار حمله‌های گاه‌گیر نیز می‌شوند. سایر نشانه‌هایی که در حین حملات گاه‌گیر دیده می‌شوند عبارت‌اند از سردرد، تعریق شدید، تپش قلب، درد قفسه سینه، تهوع و استفراغ و رنگ‌پریدگی یا گرگرفتگی.

آزمون غربالگری استاندارد عبارت است از اندازه‌گیری متابولیت‌های کاتکولامین‌ها در نمونه ادرار ۲۴ ساعته (Neumann, ۲۰۱۵). برای قطعی شدن تشخیص باید میزان کاتکولامین‌های آزاد، متانفرین‌ها و یا وانیلیل مندلیک اسید (VMA) در حداقل دوبار از سه بار اندازه‌گیری که بر روی نمونه ادرار ۲۴ ساعته صورت می‌گیرد بالاتر از حد طبیعی باشد. اندازه‌گیری سطح کاتکولامین‌های پلاسما حساس‌ترین روش است. در بیمارانی که باردار نیستند معمولاً می‌توان محل آدرنال



تصویر ۵-۵۸ رادیوگرافی قدامی خلفی با محافظت از شکم از لگن یک بیمار ۲۵ ساله در هفته ۲۶ بارداری. این بیمار از درد لگن و زانوی چپ و ضعف پیش‌رونده شکایت داشت. استئوپروز گذرای فمور چپ این بیمار به بیش از ۳ ماه فیزیوتراپی به همراه مصرف مکمل ویتامین D و کلسیم پاسخ داد.

هیپرپاراتیروئیدیسم و یا تیروتوکسیکوز آشکار پدید می‌آید. درمان دشوار است و شامل مکمل‌های کلسیم و ویتامین D و همچنین درمان استاندارد درد است. در تصویر ۵-۵۸ رادیوگرافی لگن زنی را مشاهده می‌کنید که به دلیل استئوپروز گذرای بارداری در سه ماهه سوم در بیمارستان پارکلند تحت درمان قرار گرفت. در زنان مبتلا به استئوپنی مرتبط با بارداری پی‌گیری‌های درازمدت نشان می‌دهد که اگرچه دانسیته استخوان افزایش می‌یابد اما این زنان و همچنین فرزندان آنها ممکن است دچار استئوپنی مزمن شوند (Carbone, ۱۹۹۵). در همین رابطه، مکمل پره‌ناتال با کوله کلسی‌فرول (۱۰۰۰ U/d) در زنان طبیعی موجب افزایش محتوای معدنی استخوان فرزندان نشد، اما موجب دوباره پر شدن ذخایر ویتامین D مادری می‌شود (Cooper, ۲۰۱۶).

اختلالات غده آدرنال

بارداری اثرات چشمگیری بر روی ترشحات کورتکس آدرنال و

دوران بارداری روش رادیولوژیک انتخابی برای تشخیص تومور،



تصویر ۵۸-۶ برش کروئال MRI در زنی با سن بارداری ۳۲ هفته، فتوکروموسیتوم را در سمت راست (پیکان) و موقعیت آن را نسبت به کبد نشان می‌دهد.

MRI است زیرا چنان‌که در تصویر ۵۸-۶ دیده می‌شود تقریباً در تمامی موارد قادر است محل فتوکروموسیتوم‌های آدرنالی و بیرون آدرنالی را تعیین کند. در بسیاری از موارد، دشواری اصلی، افتراق پره‌اکلامپسی از بحران فشارخون ناشی از فتوکروموسیتوم است. Grimbert و همکارانش (۱۹۹۹) ۵۶ مورد بارداری را در ۳۰ زن مبتلا به بیماری فون هیلپ-لینداو بررسی کرده و این در میان ۲ مورد فتوکروموسیتوم را تشخیص دادند.

درمان

کنترل فوری پرفشاری خون و نشانه‌های بیمار به کمک یک آلفاآدرنرژیک بلاکر مانند فنوکسی‌بنزامین ضروری است. دوز دارو ۳۰-۱۰ میلی‌گرم، ۲-۴ بار در روز است. پس از بلوک شدن گیرنده‌های آلفا می‌توان در صورت لزوم برای درمان تاکی‌کاردی، بتابلاکر تجویز کرد. در بسیاری از موارد در دوران بارداری ترجیحاً

جدول ۵۸-۶. نتایج بارداری‌های همراه با فتوکروموسیتوم در چهار دوره زمانی به هم پیوسته

| شیوع (%) | | | | تعداد |
|-----------|-----------|----------|----------|----------------|
| ۲۰۰۰-۲۰۰۱ | ۱۹۹۸-۲۰۰۸ | ۱۹۸۸-۹۷ | ۱۹۸۰-۸۷ | |
| Biggar | Sarathi | Ahlawat | Harper | |
| (۲۰۱۳) | (۲۰۱۰) | (۱۹۹۹) | (۱۹۸۹) | |
| تعداد=۷۸ | تعداد=۶۰ | تعداد=۴۲ | تعداد=۴۸ | |
| تشخیص | | | | |
| ۷۳ | ۷۰ | ۸۳ | ۵۱ | پیش از زایمان |
| ۲۸ | ۲۳ | ۱۴ | ۳۶ | پس از زایمان |
| | ۷ | ۲ | ۱۲ | کالبدشکافی |
| ۸ | ۱۲ | ۴ | ۱۶ | مرگ‌ومیر مادر |
| ۱۷ | ۱۷ | ۱۱ | ۲۶ | مرگ‌ومیر جنینی |

را به کمک توموگرافی کامپیوتری (CT) و یا تصویربرداری مغناطیسی (MRI) با موفقیت تعیین کرد. در اغلب موارد روش درمان ارجح، آدرنالکتومی لاپاروسکوپی است (Neumann، ۲۰۱۵).

فتوکروموسیتوم در دوران بارداری

این تومور در دوران بارداری نادر اما خطرناک است. براساس مطالعه Geelhoed (۱۹۸۳) از میان ۸۹ مادر مبتلا به فتوکروموسیتوم، ۴۳ نفر فوت کردند. در مواردی که تومور پیش از زایمان تشخیص داده نشده بود میزان مرگ‌ومیر مادر بسیار شایع‌تر بود (۵۸٪ در مقابل ۱۸٪). چنان‌که در جدول ۵۸-۶ دیده می‌شود امروزه نرخ مرگ‌ومیر در مادران پایین‌تر است، اما همچنان قابل توجه می‌باشد. Biggar و Lennard (۲۰۱۳) در مطالعه ۷۷ بیمار، این نکته را تأکید کردند که تشخیص پیش از زایمان مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده خطر مرگ‌ومیر در مادر است. با این حال، Salazar-Vega و همکاران (۲۰۱۴) پیامدهای مطلوبی را در زنانی که بیماری‌شان بعد از وضع حمل تشخیص داده می‌شود گزارش کردند.

تشخیص در زنان باردار مشابه بیماران غیرباردار است. در

در سه ماهه دوم جراحی انجام شده و تومور خارج می‌شود (Dong, ۲۰۱۴; Biggar, ۲۰۱۳). برداشت لاپاروسکوپیک موفقیت‌آمیز تومور امروزه به روش معمولی تبدیل شده است (Miller, ۲۰۱۲; Zuluaga-Gómez, ۲۰۱۲). در صورتی که تومور در سنین بالاتر بارداری تشخیص داده شود، هم می‌توان از روش سزارین و برداشتن تومور استفاده کرد و هم می‌توان پس از زایمان اقدام به خارج کردن تومور کرد.

تومورهای راجعه مشکل‌ساز هستند و حتی در صورت کنترل خوب فشارخون ممکن است بیمار در حوالی زایمان دچار افزایش خطرناک شود. ما ۳ زن را که در دوران بارداری فنوکروموسیتوم راجعه در آنها تشخیص داده شده بود تحت نظر قرار دادیم. در هر سه مورد پرفشاری خون با استفاده از فنوکسی‌بنزامین تحت کنترل در آمد. دو تا از نوزادان سالم بودند اما سومی دچار مرگ نوزادی شد. مادر این نوزاد مبتلا به تومور بزرگی بود و روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم فنوکسی‌بنزامین دریافت می‌کرد. در هر سه مورد، تومور پس از زایمان برداشته شد.

■ سندرم کوشینگ

این سندرم نادر است و نسبت زن به مرد ۳ به ۱ است (Arit, ۲۰۱۵). شایع‌ترین علت سندرم کوشینگ درمان طولانی‌مدت با کورتیکواستروئید است. بیماری کوشینگ عبارت است از هیپرپلازی دوطرفه آدرنال بر اثر آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح‌کننده کورتیکوتروپین (ACTH^۱). اغلب این آدنوم‌ها میکروآدنوم‌های کوچکتر از ۱ سانتی‌متر بوده و اندازه نیمی از آنها کمتر از ۵ میلی‌متر است. در موارد نادر ممکن است ترشح غیرطبیعی فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین از هیپوتالاموس باعث هیپرپلازی کورتیکوتروپیک شود. هیپرپلازی همچنین ممکن است ناشی از تومورهای غیر اندوکرینی باشد که پلی‌پتیدهایی مشابه فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین و یا شبیه کورتیکوتروپین تولید می‌کنند. تقریباً کمتر از یک چهارم موارد سندرم کوشینگ غیروابسته به کورتیکوتروپین هستند که اغلبشان بر اثر آدنوم‌های آدرنال به وجود آمده‌اند. تومورها معمولاً دوطرفه بوده و نیمی از آنها بدخیم هستند. در برخی موارد ممکن است فزونی آندروژن منجر به ویریلیزاسیون شدید شود.

وضعیت تیپیک بدن که در کوشینگ دیده می‌شود ناشی از تجمع بافت چربی است که منجر به بروز وجوه مشخصه‌ای مانند صورت ماه مانند، کوهان بوفالو و چاقی تنه‌ای می‌شود. خستگی‌پذیری و ضعف، پرفشاری خون، هیرسوتیسم و آمنوره هر کدام در ۷۵-۸۵٪ از بیماران غیرباردار دیده می‌شوند (Hatipoglu, ۲۰۱۲). تغییرات شخصیتی، استریاهای پوستی و استعداد کبود شدن رايج هستند. ۶۰ درصد از بیماران اختلال تحمل گلوکز دارند. تشخیص می‌تواند مشکل‌ساز باشد و افزایش سطح کورتیزول پلاسما که توسط دگزامتازون سرکوب نمی‌شود و یا افزایش ترشح کورتیزول آزاد در نمونه ادرار ۲۴ ساعته هر یک می‌توانند تشخیص را قطعی کنند (Arit, ۲۰۱۵; Loriaux, ۲۰۱۷). هیچ‌کدام از این دو آزمون کاملاً دقیق نبوده و تفسیر هر دوی آنها در بیماران چاق دشوارتر از افرادی عادی است. برای تعیین محل تومورها و یا هیپرپلازی‌های هیپوفیز و آدرنال از سطوح کورتیکوتروپین سرم یا CT یا MRI استفاده می‌شود.

سندرم کوشینگ و بارداری

از آنجایی که اغلب زنان مبتلا به سندرم کوشینگ مبتلا به نوع وابسته به کورتیکوتروپین آن هستند، فزونی آندوژنی که در این وضعیت دیده می‌شود می‌تواند باعث عدم تخمک‌گذاری شده و لذا بارداری در این بیماران نادر است. Lekarev و New (۲۰۱۱) در مرور خود کمتر از ۱۴۰ مورد گزارش شده از سندرم کوشینگ را در بارداری شناسایی کردند. اختلاف این موارد با زنان غیرباردار در این است که نیمی از موارد ناشی از آدنوم غیروابسته به کورتیکوتروپین آدرنال هستند (Kamoun, ۲۰۱۴; Lacroix, ۲۰۱۵). تقریباً ۳۰ درصد موارد ناشی از آدنوم هیپوفیز و ۱۰ درصد ناشی از کارسینوم آدرنال هستند. تمامی گزارش‌ها تأکید دارند که تشخیص بیماری در دوران بارداری دشوار است زیرا بر اثر بارداری میزان کورتیزول، کورتیکوتروپین و فاکتور رهاکننده کورتیکوتروپین در پلاسما افزایش می‌یابد. توصیه می‌شود میزان ترشح کورتیزول آزاد در ادرار ۲۴ ساعته اندازه‌گیری شود. البته باید در نظر داشت که در بارداری این میزان به طور طبیعی افزایش می‌یابد.

1- Adrenocorticotrophic hormone

جراحی را برای بیمار انجام داد، موفقیت آمیز بوده است. تعدادی از بیماران با استفاده از کتوکوناژول خوراکی درمان شده بودند اما از آنجایی که این دارو باعث مهار تولید استروئید توسط بیضه‌ها می‌شود، در صورتی که جنین پسر باشد استفاده از آن موجب نگرانی است. می‌فپرستون^۱، مشتق نورآنتی‌ندرون که برای القاء سقط و همچنین زایمان مورد استفاده قرار می‌گیرد اثرات چشمگیری در درمان بیماری کوشینگ دارد اما نباید در دوران بارداری مورد استفاده قرار گیرد. در صورت لزوم می‌توان آدنوم‌های هیپوفیز را به کمک جراحی ترانس اسفنوئیدال برداشت (Boscaro, ۲۰۰۱; Lindsay, ۲۰۰۵). برداشتن یک‌طرفه آدنوم آدرنال در دوران بارداری در اوایل سه ماهه سوم انجام شده است و می‌تواند اثرات درمانی داشته باشد (Abdelmannan, ۲۰۱۱).

■ کم‌کاری آدرنال (بیماری آدیسون)

نارسایی اولیه آدرنوکورتیکال - بیماری آدیسون - نادر است. برای آنکه نشانه‌های بیماری ظاهر شوند باید بیش از ۹۰ درصد غده تخریب شود. آدرنالیت خودایمنی شایع‌ترین علت بیماری در کشورهای توسعه‌یافته است، اما سل علت شایع‌تری در کشورهای در حال توسعه می‌باشد (Arit, ۲۰۱۵; Kamoun, ۲۰۱۴). در نروژ بروز این بیماری در حد ۱ در ۳۰۰۰ تولد بالاست (Lekarev, ۲۰۱۱). در ایالات متحده، شیوع در حد ۱ در ۱۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ بارداری است (Schneiderman, ۲۰۱۷). میزان بروز همزمان تیروئیدیت هاشیموتو، نارسایی زودرس تخمدان، دیابت نوع I و بیماری گریوز با این حالت بالا است. این سندرم‌های خودایمنی چند غده‌ای همچنین شامل آنمی پرنیشیوز، ویتیلیگو، آلوپسی، اسپروی غیرگرمسیری و میاستنی گراویس می‌شوند.

کم‌کاری درمان نشده آدرنال می‌تواند در موارد زیادی منجر به ناباروری شود اما در صورت درمان جایگزینی می‌توان شاهد تخمک‌گذاری بود. میزان بروز نارسایی اولیه آدرنال تا ۱ مورد در هر ۳۰۰۰ تولد در نروژ نیز گزارش شده است (Lekarev, ۲۰۱۱).

جدول ۷-۵۸. عوارض مادری و پری‌ناتال در بارداری‌های همراه با سندرم کوشینگ

| عوارض | میزان بروز نسبی به درصد |
|--------------------|-------------------------|
| مادری | |
| پرفشاری خون | ۶۸ |
| دیابت | ۲۵ |
| پره‌اکلامپسی | ۱۵ |
| استئوپروز/شکستگی | ۵ |
| اختلالات روانی | ۴ |
| نارسایی قلبی | ۳ |
| مرگ‌ومیر | ۲ |
| پری‌ناتال | |
| محدودیت رشد جنین | ۲۱ |
| زایمان پیش از موعد | ۴۳ |
| مرگ جنین | ۶ |
| مرگ نوزاد | ۲ |

داده‌ها برگرفته از Lindsay (۲۰۰۵).

نتایج نهایی بارداری در زنان مبتلا به سندرم کوشینگ در جدول ۷-۵۸ آورده شده است. نارسایی قلبی در دوران بارداری شایع بوده و یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر مادر است (Buescher, ۱۹۹۲). هیپرکورتیزولیسم در دوران بارداری می‌تواند سبب بهبود ضعیف زخم، شکستگی‌های ناشی از استئوپروز و عوارض روانی شود (Kamoun, ۲۰۱۴).

درمان طبی طولانی مدت برای سندرم کوشینگ معمولاً بی‌اثر بوده و درمان قطعی عبارت است از برداشتن آدنوم آدرنال و یا هیپوفیز و یا آدرنالکتومی دوطرفه در موارد هیپرپلازی (Lacroix, ۲۰۱۵; Motivala, ۲۰۱۱). در موارد خفیف بیماری ممکن است تنها لازم باشد تا زمان زایمان پرفشاری خون بیمار درمان شود. Lindsay و همکارانش (۲۰۰۵) در مطالعه مروری خود به توصیف درمان طبی اولیه در ۲۰ زن مبتلا به سندرم کوشینگ پرداختند. در اغلب موارد استفاده از متی‌راپون به عنوان یک درمان موقتی، تا زمانی که بتوان پس از زایمان درمان قطعی

در صورت عدم درمان، نشانه‌های شایع عبارت‌اند از ضعف، خستگی، تهوع و استفراغ و کاهش وزن. از آنجایی که سطح کورتیزول سرم در دوران بارداری افزایش می‌یابد، در صورت کاهش آن باید آزمون تحریکی هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) انجام داد تا عدم پاسخ به کورتیکوتروپین تزریقی ثابت شود (Salvatori, ۲۰۰۵).

در یک مطالعه کوهورت بزرگ که در سوئد انجام شد، ۱۱۸۸ زن مبتلا به بیماری آدیسون با بیش از ۱۱۰۰۰ زن هم‌سن در گروه کنترل که بین سال‌های ۱۹۷۳ و ۲۰۰۶ زایمان کرده بودند مقایسه شدند (Bjornsdottir, ۲۰۱۰). زنانی که طی ۳ سال اول پس از زایمان نارسایی آدرنال در آنها تشخیص داده شده بود، با احتمال بیشتر زایمان پیش از موعد و احتمال بیشتر به دنیا آوردن نوزاد با وزن پایین هنگام تولد داشتند و با احتمال بیشتری تحت زایمان سزارین قرار می‌گرفتند سایرین نیز پیامدهای نامطلوب مشابهی را گزارش کردند (Quartermaine, ۲۰۱۷). اغلب زنان باردار مبتلا به بیماری آدیسون از قبل از بارداری داروهای شبه کورتیزونی دریافت می‌کنند. مصرف این داروها در دوران بارداری باید ادامه یابد و بیمار باید از لحاظ کم یا زیاد بودن میزان استروئید درمانی تحت نظر باشد (Lebbe, ۲۰۱۳). در حین فرایند زایمان، وضع حمل دوران پس از زایمان و نیز پس از انجام هرگونه جراحی باید میزان تجویز کورتیکواستروئید را به میزان قابل توجهی افزایش داد تا تقریباً معادل میزانی باشد که آدرنال طبیعی در این شرایط ترشح می‌کند (دوز استرس). معمولاً هیدروکورتیزون ۱۰۰ میلی‌گرم داخل وریدی هر ۸ ساعت تجویز می‌شود. باید حتماً شوک ناشی از علل غیر از نارسایی آدرنال - از جمله خونریزی یا سپسیس - تشخیص داده شده و به خوبی درمان شوند.

آلدوسترون سرم یا خون تشخیص را قطعی می‌کند.

همان‌طور که در فصل ۴ بحث شد، پروژسترون باعث مهار فعالیت آلدوسترون می‌شود، از این رو در یک بارداری طبیعی سطح آلدوسترون بسیار بالا خواهد بود (بخش ضمیمه را ببینید). به همین دلیل، تشخیص هیپرآلدوسترونیسم طی بارداری دشوار است. از آنجایی که سطح رنین در زنان باردار مبتلا به هیپرآلدوسترونیسم سرکوب شده است، نسبت فعالیت آلدوسترون به رنین پلاسما می‌تواند به تشخیص کمک کند (Kamoun, ۲۰۱۴). درمان طبی عبارت است از تجویز مکمل‌های پتاسیم و درمان ضد پرفشاری خون. در بسیاری از بیماران پرفشاری خون به اسپرونولاکتون پاسخ می‌دهد اما به علت اثرات آنتی آندروژنیک احتمالی دیورتیک‌ها بر روی جنین احتمالاً استفاده از بتابلاکرها و یا بلاکرای کانال کلسیم ارجح است. Mascetti و همکاران (۲۰۱۱) استفاده موفقیت‌آمیز از آملوراید را در یک زن باردار گزارش کردند. استفاده از ایلرون (یک آنتاگونیست گیرنده مینرالو کورتیکوئیدی) نیز گزارش شده است (Cabassi, ۲۰۱۲). رزکسیون تومور علاج‌بخش است و دیده شده است که آدرنالکتومی لاپاروسکوپیکی ایمن است (Eschler, ۲۰۱۵; Miller, ۲۰۱۲).

بیماری‌های هیپوفیز

در دوران بارداری اندازه هیپوفیز به‌طور طبیعی افزایش می‌یابد که عمدتاً ناشی از هیپرپلازی سلول‌های لاکتوتروفیک بر اثر تحریک استروژن است (به فصل ۴ مراجعه کنید). اختلالات متعدد هیپوفیز ممکن است در بارداری رخ دهند.

■ پرولاکتینوما

از آنجایی که اندازه‌گیری پرولاکتین سرم به میزان گسترده در دسترس است، یافتن این آدنوم‌ها تقریباً شایع است. سطوح سرمی کمتر از ۲۵pg/mL در زنان غیرباردار طبیعی محسوب می‌شوند (Motivala, ۲۰۱۱). نشانه‌ها و یافته‌ها عبارت‌اند از آمنوره، گالاکتوره و هیپرپرولاکتینمی. تومورها را به طور قراردادی براساس اندازه آنها در CT یا MRI تقسیم‌بندی

■ آلدوسترونیسم اولیه

علت هیپرآلدوسترونیسم در حدود ۷۵ درصد موارد آلدوسترونمای آدرنال و در بقیه موارد به جز موارد نادری از کارسینوم آدرنال، هیپرپلازی ایدیوپاتیک دوطرفه آدرنال است (Abdelmannan, ۲۰۱۱; Eschler, ۲۰۱۵). یافته‌ها عبارت‌اند از پرفشاری خون، هیپرکالمی و ضعف عضلانی. بالا بودن سطح



تصویر ۷-۵۸ MRI از آدنوم هیپوفیز: تصویر T₁ سازهتال که نشان دهنده توده با تراکم بالا در سلا و بالای سلا (پیکان). به لایه‌های مایع پیچیده درون توده توجه کنید که طی جراحی، خونریزی تشخیص داده شد.

دارو گزارش شد (Ono, ۲۰۱۰). در زنانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند جراحی توصیه می‌شود.

■ آکرومگالی

آکرومگالی بر اثر ترشح بیش از حد هورمون رشد ایجاد می‌شود که معمولاً ناشی از آدنوم هیپوفیزی اسیدوفیلیک و یا کروموفوبیک است. در یک بارداری طبیعی به علت ترشح اپی‌توپ‌های جفتی سطح هورمون رشد هیپوفیزی کاهش می‌یابد. تشخیص با افزایش سطح سرمی IGF-1 تأیید می‌شود (Katznelson, ۲۰۱۴). کمتر از ۱۰۰ مورد آکرومگالی طی بارداری گزارش شده است (Cheng, ۲۰۱۲; Dias, ۲۰۱۳; Motivala, ۲۰۱۱). بارداری احتمالاً در زنان مبتلا به آکرومگالی نادر است، چرا که نیمی از آنها هاپرولاکتینمی دارند و فاقد تخمک‌گذاری هستند. در طول بارداری خطر دیابت بارداری و هیپرتانسیون در این زنان مقداری افزایش می‌یابد (Caron, ۲۰۱۰; Dias, ۲۰۱۳).

درمان مشابه درمان پرولاکتینوما است و باید بیمار را از لحاظ بروز نشانه‌های بزرگ شدن تومور به دقت تحت نظر

ماند. تومورهای کوچکتر یا مساوی ۱۰ میلی‌متر را میکروآدنوم و تومورهای بزرگتر از ۱۰ میلی‌متر را ماکروآدنوم می‌نامند. برای درمان میکروآدنوم‌ها معمولاً از بروموکریپتین که آگونیست دوپامین و مهارکننده قوی پرولاکتین است استفاده می‌شود که در بسیاری از موارد باعث بازگشت تخمک‌گذاری می‌گردد. در مورد ماکروآدنوم‌هایی که بالای زین ترکی قرار گرفته‌اند اغلب توصیه می‌شود قبل از تلاش برای باردار شدن، تومور به روش جراحی برداشته شود (Araujo, ۲۰۱۵).

در یک آنالیز تجمعی بر روی بیش از ۵۰۰ زن باردار مبتلا به پرولاکتینوما، تنها ۲/۴ درصد از بیماران دارای میکروآدنوم دچار سوزگی علامت‌دار توده در دوران بارداری شدند (Molitch, ۲۰۱۵). با این حال، بزرگی علامت‌دار ماکروآدنوم شایع‌تر است و در ۳۱ درصد از ۳۳۸ زن باردار در این آنالیز رخ داد. Schlechte (۲۰۰۷) نیز گزارش کرد که ۱۵ تا ۳۵ درصد ماکروآدنوم‌های فوق زین ترکی دچار بزرگی تومور و اختلالات بینایی، سردرد و دیابت پی‌مزه می‌شوند. آدنوم‌های بدون عملکرد نیز می‌توانند موجب علایم بزرگ شدن هیپوفیز در بارداری شوند (Lambert, ۲۰۱۷). از زنان باردار دچار ماکروآدنوم باید مرتباً در مورد سردرد و یا نشانه‌های بینایی پرسش کرد. زنان مبتلا به ماکروآدنوم باید در طی هر سه ماهه بارداری تحت آزمون سنجش میدان بینایی قرار گیرند. استفاده از CT یا MRI تنها در صورتی توصیه می‌شود که بیمار دچار علائم شود (تصویر ۷-۵۸). از آنجایی که پرولاکتین سرم در دوران بارداری به طور طبیعی افزایش می‌یابد بررسی‌های متوالی پرولاکتین توصیه نمی‌شود (به قسمت ضمیمه رجوع کنید). بزرگی علامت‌دار تومور باید فوراً به کمک یک آنتاگونیست دوپامینی مثل بروموکریپتین یا کابرگولین درمان شود. ایمنی بروموکریپتین در دوران بارداری اثبات شده است، اما درباره کابرگولین کاملاً مشخص نیست. کابرگولین به طور روزافزونی در زنان غیرباردار استفاده می‌شود، چرا که بهتر تحمل می‌شود و مؤثرتر است. این دارو به طور کامل جهت مصرف در دوران بارداری بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود (Araujo, ۲۰۱۵; Auriemma, ۲۰۱۳). Lebbe و همکاران (۲۰۱۰) با توصیف ۱۰۰ بارداری مواجه با کابرگولین به هیچ عارضه جانبی برخورد نکردند. یافته‌های مشابهی در ۸۵ زن باردار ژاپنی مواجه شده با

وازوپرسین می‌شود.

■ سندرم شیهان

طبق گزارش Sheehan (۱۹۳۷) از دست رفتن خون در حین جراحی‌های مامایی یا زایمان می‌تواند باعث ایسکمی و نکروز هیپوفیز شده و منجر به کم‌کاری هیپوفیز شود. امروزه به علت وجود روش‌های پیشرفته درمان شوک هموراژیک، سندرم شیهان به ندرت دیده می‌شود (Feinberg, ۲۰۰۵; Pappachan, ۲۰۱۵; Robalo, ۲۰۱۲). زنان مبتلا ممکن است دچار هیپوتانسیون پایدار، تاکی‌کاردی، هیپوگلیسمی و ناتوانی در شیردادن شوند. از آنجایی که کمبود برخی یا همگی هورمون‌های هیپوفیزی پاسخ‌دهنده ممکن است پس از آسیب اولیه رخ دهند. سندرم شیهان هتروژن بوده و ممکن است به مدت چندین سال تشخیص داده نشود (Tessnow, ۲۰۱۰). در یک مطالعه کوهورت بر روی ۶۰ زن مبتلا به سندرم شیهان در کوستاریکا، متوسط زمان تشخیص بیماری ۱۳ سال بود (Gei-Guardia, ۲۰۱۱). از آنجایی که نارسایی آدرنال تهدیدکننده‌ترین عارضه است، در هر زنی که مشکوک به ابتلا به سندرم شیهان است می‌بایست عملکرد آدرنال سریعاً بررسی شود. پس از جایگزینی هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، آنالیز و جایگزینی هورمون‌های تیروئیدی، جنسی و رشد در ادامه در نظر گرفته می‌شوند.

■ هیپوفیزیت لنفوسیتیک

مشخصه این اختلال خودایمنی هیپوفیز ارتشاح شدید لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها در داخل هیپوفیز همراه با تخریب پارانشیم غده است. اغلب موارد بیماری از لحاظ زمانی همراه با بارداری دیده می‌شوند (Foyouzi, ۲۰۱۱; Honegger, ۲۰۱۵; Melmed, ۲۰۱۵). درجات متفاوتی از کم‌کاری غده تیروئید و یا نشانه‌های فشاری شامل سردرد و نقص میدان بینایی ممکن است دیده شود. در CT اسکن و یا MRI در زین ترکی بیمار توده دیده می‌شود. وجود توده در صورتی که همراه با افزایش نه چندان شدید سطح پرولاکتین باشد (معمولاً کمتر از ۱۰۰ pg/mL) مطرح‌کننده هیپوفیزیت لنفوسیتیک است، در حالی که مقادیر

داشت. درمان با آگونیست‌های دوپامین به اندازه پرولاکتینوما مؤثر نیست و رزکسیون ترانس اسفنوئیدال که در حالات غیر از بارداری درمان خط اول محسوب می‌شود، ممکن است به دلیل بزرگی علامت‌دار تومور در دوران بارداری ضروری باشد (Motivala, ۲۰۱۱). Guven و همکارانش (۲۰۰۶) بیماری را گزارش می‌کنند که به علت ابتلا به آپوپلکسی هیپوفیز در هفته ۳۴ بارداری به صورت اورژانسی تحت آدنکتومی ترانس اسفنوئیدال و جراحی سزارین قرار گرفته است. براساس چندین گزارش، درمان زنان باردار با استفاده از لیگاند گیرنده سوماتوستاتین (۱-کترئوتاید) و آنالوگ GH (Pegvisomant) موفقیت‌آمیز بوده است (Dias, ۲۰۱۳; Flesteriu, ۲۰۱۵).

■ دیابت بی‌مزه

کاهش وازوپرسین که در دیابت بی‌مزه دیده می‌شود معمولاً ناشی از آزنزی یا تخریب نوروهیپوفیز است (Robertson, ۲۰۱۵). دیابت بی‌مزه حقیقی به ندرت در دوران بارداری دیده می‌شود.

درمان دیابت بی‌مزه عبارت است از تجویز دسموپرسین در داخل بینی. دسموپرسین آنالوگ صنایع وازوپرسین (DDAVP)^۱ است. Ray (۱۹۹۸) در مطالعه مروری خود به ۵۳ بیمار می‌پردازد که در دوران بارداری DDAVP مصرف می‌کرده‌اند و دچار هیچ‌گونه عارضه جانبی نشده‌اند. در اغلب زنان در دوران بارداری باید دوز دارو را افزایش داد چرا که وازوپرسیناز جفتی باعث افزایش سرعت کلیرانس متابولیک وازوپرسین می‌شود (Lindheimer, ۱۹۹۴). به همین علت ممکن است دیابت بی‌مزه بدون علامت در دوران بارداری علامت‌دار شده و یا مواردی از دیابت بی‌مزه گذرا در دوران بارداری دیده شود (Bellastella, ۲۰۱۲; Robertson, ۲۰۱۵). شیوع دیابت بی‌مزه ناشی از وازوپرسیناز ۲ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ بارداری تخمین زده شده است (Wallia, ۲۰۱۳).

تجربیات ما نشان می‌دهد که دیابت بی‌مزه ثانویه گذرا بیشتر همراه با کبد چرب حاد ناشی از بارداری دیده می‌شود (فصل ۵۵ را ببینید) (Nelson, ۲۰۱۳). این مسأله احتمالاً ناشی از اختلال عملکرد کبد است که منجر به اختلال در کلیرانش

1- 1-deamino-8-D-arginine vasopressin

منابع

- Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinstein J, et al: The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 20(10):1175, 2010
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al: Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12(1):63, 2002
- Abbassi-Ghanavati M, Casey B, Spong C, et al: Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* 116(2, Pt 1):381, 2010
- Abdelmannan D, Aron D: Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:779, 2011
- Ahlawat SK, Jain S, Kumari S, et al: Pheochromocytoma associated with pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 54:728, 1999
- Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al: Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241, 2004
- Alikasifoglu A, Gonc EN, Yalcin E, et al: Neonatal hyperparathyroidism due to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: a cause of multiple bone fractures. *Clin Pediatr* 44:267, 2005
- Alipui N: Sustained elimination of iodine deficiency. World Health Organization, 2008. Available at: https://www.unicef.org/publications/files/Sustainable_Elimination_of_Iodine_Deficiency.pdf. Accessed January 7, 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thyroid disease in pregnancy. Practice Bulletin No. 148, April 2015, Reaffirmed 2017
- American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 17(3):456, 2011
- Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, et al: No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12):5871, 2003
- Andersen SL, Olsen J, Laurberg P: Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors. *Eur J Endocrinol* 174(2):203, 2016
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al: Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 24(10):1533, 2014
- Arafah BM: Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 344:1743, 2001
- Araujo PB, Vieira Neto L, Gadelha MR: Pituitary tumor management in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 44(1):181, 2015
- Arit W: Disorders of the adrenal cortex. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2015
- Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al: Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 98(1):372, 2013
- Ayala C, Navarro E, Rodríguez JR, et al: Conception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 8:1009, 1998
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 17(3):456, 2011
- Barbesino G, Tomer Y: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 98(6):2247, 2013
- Beattie GC, Ravi NR, Lewis M, et al: Rare presentation of maternal primary hyperparathyroidism. *BMJ* 321:223, 2000
- Becker DV, Braverman LE, Delange F, et al: Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 16:949, 2006
- Bellastella A, Bizzarro A, Colella C, et al: Subclinical diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26(4):471, 2012
- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, et al: Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 19:511, 2009
- Berlin L: Malpractice issues in radiology: iodine-131 and the pregnant patient. *AJR Am J Roentgenol* 176:869, 2001
- Bernal J: Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(3):249, 2007
- Bianchi D'W, Romero R: Biological implications of bi-directional fetomaternal cell trafficking summary of a National Institute of Child Health and Human Development-sponsored conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14:123, 2003
- Biggar MA, Lennard TW: Systematic review of pheochromocytoma in pregnancy. *Br J Surg* 100(2):182, 2013
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94(2):335, 2009
- Bilezikian JP, Silverberg SJ: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 350:1746, 2004
- Björnsdóttir S, Cnattingius S, Brandt L, et al: Addison's disease in women is

متوسط ۲۰۰ pg/mL در پرولاکتینوما دیده می‌شوند. اتیولوژی این اختلال ناشناخته است، اما در تقریباً ۳۰ درصد موارد سابقه بیماری‌های خودایمنی هم‌زمان نظیر تیروئیدیت هاشیماتو، بیماری آدیسون، دیابت نوع ۱ و آنمی پرئیشیوز وجود دارد. درمان با جایگزینی هورمونی است و از آنجایی که بیماری ممکن است خود محدودشونده باشد، می‌بایست پس از فروکش کردن التهاب، درمان جایگزینی به دقت قطع گردد (Foyouzi، ۲۰۱۱؛ Melmed، ۲۰۱۵).

فصل ۵۹



@khu_medical بیماری‌های بافت همبند

از آنجایی که این اختلالات به صورت التهاب استریل ظاهر می‌کند (غالباً در پوست، مفاصل، عروق خونی و کلیه‌ها)، به آنها بیماری‌های روماتیک اطلاق می‌شود. برخی از این بیماری‌های کمپلکس ایمنی نظیر لوپوس اریتماتو سیستمیک (SLE)، آرتریت روماتوئید و برخی سندرم‌های واسکولیت در زنان ناشایع‌ترند. دوم، اختلالات ارثی استخوان، پوست غضروف، عروق خونی و غشاهای پایه هستند. نمونه‌های این اختلالات عبارتند از سندرم مارفان، استئوزنر ایمپرکتا و سندرم اهلرز - دانلوس.

بیماری‌های بافت همبند با واسطه ایمنی
لوپوس اریتماتو سیستمیک
سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید
آرتریت روماتوئید
اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)
سندرم‌های واسکولیت
میوپاتی‌های التهابی
اختلالات ارثی بافت همبند

بیماری‌های بافت همبند با واسطه ایمنی

این بیماری‌ها را می‌توان به بیماری‌هایی که مشخصاً با تشکیل اتوآنتی‌بادی مرتبط اند و بیماری‌هایی که در آنها شواهدی از وجود اتوآنتی‌بادی‌ها وجود ندارد تقسیم کرد. فاکتور روماتوئید یک اتوآنتی‌بادی است که در بسیاری از وضعیت‌های التهابی خودایمنی دیده می‌شود. بیماری‌هایی که در آنها فاکتور روماتوئید یافت می‌شوند شامل لوپوس اریتماتو سیستمیک، آرتریت روماتوئید، اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)، بیماری مختلط بافت همبند، درماتومیوزیت، پلی‌میوزیت و طیفی از سندرم‌های واسکولیت می‌شوند. از سوی دیگر اسپوندیلوآرتروپاتی‌های RF سرونگاتیو قویاً با وجود آنتی‌ژن HLA-B27 ارتباط دارند این دسته از بیماری‌ها شامل اسپوندیلیت آنکیلوزان، آرتریت پسوریاتیک، بیماری رایتز و سایر سندرم‌های آرتریتی هستند. به دلیل سرکوب ایمنی که سبب جایگزینی موفقیت‌آمیز بافت‌های جنینی و جفتی می‌شود، بارداری ممکن است از فعالیت

به علت افزایش واسکولاریته طی بارداری، میزان حرکت مفاصل مختلف لگن تا حدودی افزایش می‌یابد. در موارد نادر، به خصوص هنگامی که بخش پایینی لگن فشرده می‌شود، پارگی خودبه‌خودی سمفیز پویس یا یکی یا هر دو مفصل ساکروایلیاک گزارش شده است.

J. Whitridge Williams (1903)

موضوعات اصلی در ویرایش اول کتاب مامایی ویلیامز در بحث اختلالات مفاصل، انسداد لگنی ناشی از ریکتز بود. هیچ اشاره‌ای به آتریت‌های ایجاد شده در طول بارداری نشده است. و البته، راجع به بیماری با واسطه ایمنی توضیح داده نشده است. اختلالات بافت همبند که اختلالات کلاژن واسکولار نیز نامیده می‌شوند دو علت زمینه‌ای اصلی را دارند. اول، بیماری‌های کمپلکس ایمنی با واسطه اتوآنتی‌بادی هستند که در آنها آسیب بافت همبندی ناشی از تجمع کمپلکس‌های ایمنی در عضو یا اعضای خاص یا بافت‌های اختصاصی می‌باشد.

لوپوس اریتماتوی سیستمیک

لوپوس نوعی بیماری خودایمنی ناهمگون و با پاتوژن پیچیده است که در آن برهم‌کنش استعداد ژنتیکی با عوامل محیطی باعث ایجاد پاسخ ایمنی غیرطبیعی می‌شود (Hahn, ۲۰۱۵). اختلال سیستم ایمنی که در این بیماری دیده می‌شود پاسخ‌دهی بیش از حد لنفوسیت‌های B است که منجر به تولید اتوآنتی‌بادی می‌شود. در این حالت اتوآنتی‌بادی‌ها و یا کمپلکس‌های ایمنی بر علیه یک یا بیش از یکی از اجزای هسته سلول تولید شده و منجر به آسیب سلولی و بافتی می‌شوند (Tsokos, ۲۰۱۱). علاوه بر این، سرکوب ایمنی شامل عملکرد سلول T تنظیمی مختل می‌شود (Tower, ۲۰۱۳). برخی از آنتی‌بادی‌هایی که در بیماران مبتلا به لوپوس تولید می‌شوند در جدول ۱-۵۹ آمده‌اند.

تقریباً ۹۰ درصد از بیماران زن هستند. شیوع بیماری در زنان واقع در سنین باروری تقریباً ۱ در ۵۰۰ است (Lockshin, ۲۰۰۰). به همین علت این بیماری در دوران بارداری نسبتاً شایع است. میزان بقای ۱۰ ساله ۷۰-۹۰٪ است (Tsokos, ۲۰۱۱). بیشترین موارد مرگ‌ومیر ناشی از عفونت، شعله‌ور شدن بیماری، نارسایی ارگان‌های اصلی، هیپرتانسیون، سکته و بیماری‌های قلبی-عروقی است.

مقایسه دوقلوها نشان می‌دهد که در صورت ابتلا یکی از قل‌ها در دوقلوهای منوزیگوت، احتمال بروز بیماری در قل دیگر بیشتر از حالتی است که یکی از قل‌های یک دوقلوی دی‌زیگوت به بیماری مبتلا باشد (۲۵٪ در برابر ۲٪) و همچنین در صورت ابتلای یکی از اعضای خانواده، احتمال ابتلای سایر افراد خانواده ۱۰ درصد خواهد بود. این موارد نشان می‌دهند که عوامل ژنتیکی در این بیماری نقش دارند. در صورت توارث ژن خودایمنی که بر روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد (و فرد را مستعد بروز SLE، آرتریت روماتوئید، بیماری کرون و پسوریازیس می‌کند) خطر نسبی بروز بیماری افزایش می‌یابد. ژن‌های مستعد کننده DR3، B8، HLA-A1، DRB1، TET3 تنها بخشی از وراثت ژنتیکی را توجیه می‌کنند (Tsokos, ۲۰۱۱؛ Yang, ۲۰۱۳). جالب توجه است که حتی مواجهه مادری با ژن‌های جنینی موجب افزایش استعداد ابتلا به SLE می‌شود. در مطالعه مورد شاهده توسط Cruz و همکاران (۲۰۱۶) گزارش شد که ژنوتیپ HLA-DRB1

برخی از این سندرم‌ها بکاهد. این تغییرات به تفصیل در فصول ۴ و ۵ بحث می‌شوند. یک نمونه، غلبه ناشی از بارداری سلول‌های T2 یاری‌گر در مقایسه با سلول‌های T1 یاری‌گر مولد سیتوکین است (Keeling, ۲۰۰۹). هورمون‌های بارداری سلول‌های ایمنی را تغییر می‌دهند، به طور مثال استروژن سبب افزایش و تستوسترون سبب کاهش پاسخ سلول T می‌شوند و پروژسترون دستگاه ایمنی را سرکوب می‌کند (Cutolo, ۲۰۰۶؛ Häupl, ۲۰۰۸؛ Robinson, ۲۰۱۲).

برعکس، بیماری با واسطه ایمنی ممکن است منجر به عوارض مامایی شود. در یک مطالعه کوهورت طولی گزارش شد که اختلالات خود ایمنی سیستمیک مفصلی شناسایی نشده، با احتمال قابل توجه پره‌اکلاپسی و محدودیت رشد جنینی همراهند (Spinillo, ۲۰۱۶). در این مطالعه، شیوع آرتریت روماتوئید تشخیص داده نشده، ۴/۰ درصد بود و شیوع موارد تشخیص داده نشده SLE، سندرم شوگرن، و سندرم آنتی فسفولیپید، ۳/۰ درصد گزارش شد.

برخی از بیماری‌های با واسطه ایمنی ممکن است در اثر بارداری‌های قبلی ایجاد شده و یا فعال گردند. جهت توضیح این واقعه، سلول‌های جنینی و DNA آزاد جنینی از ابتدای بارداری در جریان خون مادر قابل شناسایی‌اند (Simpsoo, ۲۰۱۳؛ Sitar, ۲۰۰۵؛ Waldorf, ۲۰۰۸). میکروکایمرسم سلول‌های جنینی؛ باقی‌ماندن سلول‌های جنینی در خون و احشای مادر پس از اتمام بارداری اطلاق می‌شود. این سلول‌های جنینی پایدار ممکن است سبب تحریک تولید اتوآنتی‌بادی شوند و یا در بافت‌های مادری جاگذاری شوند. این احتمال مطرح می‌شود که میکروکایمرسم سلول جنینی با غلبه اختلالات خودایمنی در زنان مرتبط است (Adams, ۲۰۰۴). شواهد این امر عبارتند از یافتن سلول‌های بنیادین جنینی جایگذاری شده در بافت‌های مادری در زنان مبتلا به تیروئیدیت خودایمنی و اسکروز سیستمیک (Jimenez, ۲۰۰۵؛ Srivatsa, ۲۰۰۱). این نوع میکروکایمرسم در زنان مبتلا به SLE و زنان دارای آل‌های HLA مرتبط با آرتریت روماتوئید نیز توصیف شده است (da Silva, ۲۰۱۶؛ Lee, ۲۰۱۰؛ Rak, ۲۰۰۹a). همچنین سلول‌های مادری جایگذاری شده ممکن است سبب تحریک بروز اختلالات خودایمنی در فرزندان زن شوند (Ye, ۲۰۱۲؛ Stevens, ۲۰۱۶).

| جدول ۱-۵۹. تعدادی از آنتی‌بادی‌هایی که در بیمار مبتلا به سندرم لوپوس اریتماتوی سیستمیک ساخته می‌شوند | | |
|--|----------|--|
| آنتی‌بادی | شیوع (%) | ارتباطات بالینی |
| سد هسته (ANA) | ۸۴-۹۸ | بهترین آزمون غربالگری، آنتی‌بادی‌های متعدد؛ تکرار نتیجه منفی احتمال لوپوس را کم می‌کند |
| Anti-ds DNA | ۶۲-۷۰ | تیترهای بالا برای لوپوس اریتماتوی سیستمیک اختصاصی است - ممکن است با نفریت، واسکولیت و فعالیت بیماری ارتباط داشته باشد |
| (Smith) Anti-Sm | ۲۵-۳۸ | برای لوپوس اختصاصی است |
| Anti-RNP | ۳۳-۴۰ | برای لوپوس اختصاصی نیست؛ تیترهای بالای آن با سندرم‌های روماتولوژیک ارتباط دارند. |
| (SS-A) Anti-Ro | ۳۰-۴۹ | برای لوپوس اختصاصی نیست؛ با سندرم شوگرن، مرتبط است، فرد را مستعد لوپوس جلدی، لوپوس نوزادی به همراه محرک بلوک قلبی می‌کند. خطر نفریت را کاهش می‌دهد. |
| (SS-B) Anti-La | ۱۰-۳۵ | با anti-Ro مرتبط است. احتمال دارد خطر نفریت را کاهش دهد |
| آنتی هیستون | ۷۰ | در لوپوس ناشی از دارو شایع است (۹۵٪) |
| آنتی فسفولیپید | ۲۱-۵۰ | آنتی‌بادی‌های آنتی‌کواگولان لوپوسی و آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین با ترومبوز، سقط جنین، ترومبوسیتوپنی، بیماری‌های دریچه‌ای قلب همراهی دارند؛ در سیفلیس این آزمون به طور کاذب مثبت می‌شود |
| آنتی اریتروسیت | ۶۰ | تعداد اندکی از بیماران دچار همولیز می‌شوند. |
| آنتی پلاکت | ۳۰ | ترومبوسیتوپنی (۱۵٪)؛ تست بالینی ضعیفی است. |

dsDNA = DNA دو رشته‌ای؛ RNP = ریبونوکلئوپروتئین

می‌شوند. شواهدی وجود دارد که لوپوس سبب کاهش توجه، قدرت حافظه و منطق می‌شود (Hahn, ۲۰۱۵؛ Kozora, ۲۰۰۸). اگر چه بهترین آزمون غربالگری شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد هسته (ANA) است اما مثبت بودن نتیجه این آزمون برای لوپوس اختصاصی نیست. به عنوان مثال تیترهای پایین این آنتی‌بادی‌ها ممکن است در افراد سالم، سایر بیماری‌های خودایمنی، عفونت‌های ویروسی حاد و التهاب‌های مزمن یافت شود. تعدادی از داروها نیز ممکن است منجر به واکنش مثبت شوند. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن DNA دورشته‌ای (ds DNA) و آنتی‌ژن اسمیت (Sm) نسبتاً برای لوپوس اختصاصی هستند در حالی که سایر آنتی‌بادی‌ها این خصوصیت را ندارند (جدول ۱-۵۹). علی‌رغم اینکه صدها نوع اتوآنتی‌بادی در SLE توصیف شده‌اند، اما تعداد اندکی از آنها در آسیب بافتی نقش دارند

فرزند، موجب افزایش احتمال SLE در مادر می‌شود. علاوه بر این، یک مورد لوپوس اریتماتوی نوزادی در شیرخواری گزارش شد که از طریق لقاح مصنوعی با دهنده تخمک به دنیا آمده بود. مادر مبتلا به بیماری خود ایمنی بود و آنتی‌بادی‌های ضد - Ro و ضد - La در گردش داشت (Chiou, ۲۰۱۶).

■ یافته‌های بالینی و تشخیص

تظاهرات، سیر بیماری و نتیجه نهایی در بیماری لوپوس بسیار گوناگون است (جدول ۲-۵۹). تظاهرات بالینی ممکن است در ابتدا محدود به یک سیستم بوده و همچنان که بیماری پیشرفت می‌کند سایر سیستم‌ها نیز درگیر شوند. از سوی دیگر ممکن است بیماری از همان ابتدا خود را با درگیری چند سیستم نشان دهد. یافته‌های شایع عبارت‌اند از احساس ناخوشی، تب، آرتریت، بثورات پوستی، پلوروپریکاردیت، حساسیت به نور، آنمی و اختلالات شناختی. حداقل نیمی از بیماران دچار درگیری کلیوی

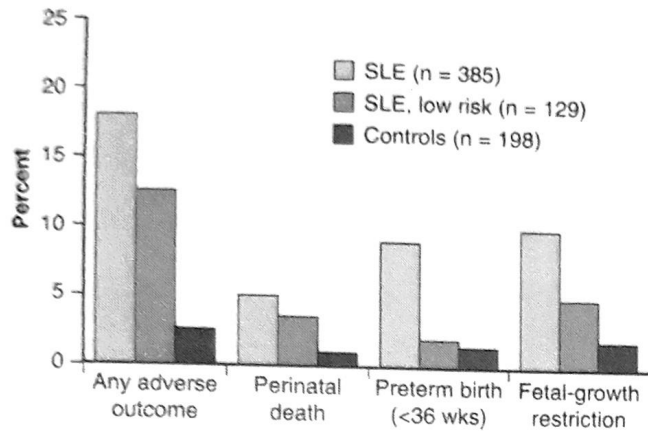
| جدول ۲-۵۹. تظاهرات بالینی لوپوس اریتماتوی سیستمیک | | |
|---|---|---------------|
| درصد | تظاهرات بالینی | دستگاه عضوی |
| ۹۵ | خستگی، احساس ناخوشی، تب، کاهش وزن | سیستمیک |
| ۹۵ | آرتراالژی، میالژی، پلی‌آرتریت، میوپاتی | عضلانی-اسکلتی |
| ۸۵ | آنمی، همولیز، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنتی‌کواگولان لوپوسی، اسپلنومگالی | خونی |
| ۸۰ | بثورات گونه (بثورات پروانه‌ای)، بثورات دیسکوئید، حساسیت به نور، زخم‌های دهانی، آلوپسی، بثورات پوستی | پوستی |
| ۶۰ | اختلالات شناختی، اختلالات خلقی، سردرد، تشنج، سکتة مغزی | سیستم عصبی |
| ۶۰ | پلوریت، پریکاردیت، میوکاردیت، اندوکاردیت، پنومونیت، هیپرآنسیون ریوی | قلبی-ریوی |
| ۳۰-۵۰ | پروتئینوری، سندرم نفروتیک، نارسایی کلیه | کلیوی |
| ۴۰ | تهوع، درد، اسهال، سطح غیرطبیعی آنزیم‌های کبدی | گوارشی |
| ۱۵ | ترومبوز: وریدی (۱۰٪)، شریانی (۵٪) | عروقی |
| ۱۵ | کونژنکتیویت، سندرم سیکا | چشمی |

جدول ۳-۵۹. معیارهای بالینی برای تظاهرات لوپوس اریتماتوی سیستمیک

| تظاهرات بالینی |
|--|
| پوست |
| زخم‌های دهانی |
| آلوپسی |
| سینوویت |
| اختلالات کلیوی: پروتئینوری، کست، بیوپسی |
| اختلالات عصبی: حملات تشنجی، سایکوز، میلیت، نوروپاتی، |
| حالت‌های کنفوزیونی |
| آنمی همولیتیک |
| لکوپنی یا لنفوپنی |
| ترومبوسیتوپنی |
| تظاهرات ایمنی |
| ANA |
| Anti-dsDNA |
| Anti-Sm |
| آنتی فسفولیپید |
| کاهش کمپلمان |
| کومبس مستقیم |
| ANA = آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای |
| dsDNA = DNA دو رشته‌ای |
| Smith = Sm |

(Sherer, ۲۰۰۴; Tsokos, ۲۰۱۱). پروفایل‌های ریزآرایه‌ای برای تشخیص دقیق‌تر SLE در حال تکوین‌اند (Putterman, ۲۰۱۶). آنمی شایع بوده و بیمار ممکن است دچار لکوپنی و ترومبوسیتوپنی باشد. در نیمی از بیماران دچار ضایعات گلومرولی ممکن است پروتئینوری و کست دیده شود. نفريت لوپوسی نیز می‌تواند سبب نارسایی کلیوی شود که در صورت وجود آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید شایع‌تر است. (Moroni, ۲۰۰۴). سایر یافته‌های آزمایشگاهی عبارت‌اند از سرولوژی مثبت کاذب برای سیفیلیس، طولانی شدن زمان نسبی ترومبوپلاستین و مثبت شدن آزمون سنجش فاکتور روماتوئید سرم. معمولاً به دنبال شعله‌ور شدن بیماری و یا عفونت سطح D-دایمر سرم افزایش می‌یابد اما در صورتی که D-دایمر به طور مداوم بالا بوده و توجیهی برای آن وجود نداشته باشد خطر ترومبوز افزایش خواهد یافت (Wu, ۲۰۰۸).

معیارهای تشخیص لوپوس سیستمیک در جدول ۳-۵۹ آمده‌اند. اگر ۴ و یا بیش از ۴ معیار از این ۱۱ معیار به صورت همزمان و یا در طول زمان وجود داشته باشند تشخیص لوپوس قطعی است. نکته مهم این است که، داروهای متعددی می‌توانند باعث ایجاد سندرم شبه لوپوس شوند. این داروها عبارت‌اند از پروکابین آمید، کینیدین، هیدرالازین، α -متیل‌دوپا، فنی‌توئین و فنوباربیتال. لوپوس دارویی به ندرت با گلومرولونفریت همراهی داشته و معمولاً با قطع دارو پسرفت می‌کند (Laurinaviciene, ۲۰۱۷).



تصویر ۱-۵۹ فراوانی پیامدهای نامطلوب بارداری. تمام زنان مبتلا به SLE در مطالعه PROMISSE با زیر گروهی از بیماران کم خطر SLE و با بیماران گروه شاهد بدون SLE مقایسه شدند.

نفريت لوپوسی

نفريت لوپوسی با پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط شده است، با این حال این پیامدها به طور قابل توجهی بهبود پیدا کرده‌اند به خصوص در صورتی که بیماری کنترل شده باشد (Moroni, ۲۰۰۲؛ ۲۰۰۵؛ Stojan, ۲۰۱۲). شیوع هیپرتانسیون بارداری و پره‌اکلامپسی در زنان دچار بیماری کلیوی بیشتر است. از میان ۸۰ بارداری گزارش شده توسط Lockshin (۱۹۸۹)، ۶۳ درصد از زنانی که دچار بیماری کلیوی بودند دچار پره‌اکلامپسی شدند در حالی که این میزان در میان زنانی که بیماری کلیوی نداشتند تنها ۱۴ درصد بود. Moroni و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعه خود نتایجی را که منتشر شده بود مورد بررسی قرار دادند. از میان ۳۰۹ مورد بارداری که همراه با لوپوس تثبیت شده بودند در ۳۰٪ از آنها شعله‌ور شدن بیماری دیده شد و ۴۰٪ همراه با نارسایی کلیه بودند (Moroni, ۲۰۰۵). میزان مرگ‌ومیر مادر ۱/۳٪ بود. این یافته‌ها در یک مطالعه آینده‌نگر تأیید شد (Moroni, ۲۰۱۶b). علاوه بر این یک سوم این ۱۱۳ بارداری به وضع حمل زودرس ختم شد (Imbasciati, ۲۰۰۹؛ Moroni, ۲۰۱۶a). Wagner و همکاران (۲۰۰۹) پیامدهای بارداری ۵۸ زن با ۹۰ بارداری را با هم مقایسه کردند و دریافتند که نفريت فعال با بروز بیشتر عوارض مادری (۵۷ در مقابل ۱۱ درصد) همراه بود.

لوپوس و بارداری

از میان حدود ۱۶/۷ میلیون بارداری که در فاصله سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۳ در ایالات متحده رخ داده ۱۳۵۵۵ مورد از آنها با لوپوس همراه بوده‌اند و بر این اساس شیوع لوپوس در بارداری تقریباً ۱ مورد در هر ۱۲۵۰ مورد بارداری است (Clowse, ۲۰۰۸). لوپوس در دوران بارداری در یک سوم زنان بهتر شده، در یک سوم بدون تغییر باقی مانده و در یک سوم بدتر می‌شود. بنابراین در هر بارداری علائم بالینی بیمار می‌تواند بدون هیچگونه هشدار قبلی بدتر شده و یا شعله‌ور شود (Hahn, ۲۰۱۵؛ Khamashta, ۱۹۹۷).

طبق گزارش Petri (۱۹۹۸) خطر عوارض عمده در دوران بارداری ۷ درصد بوده است. طی مطالعه همگروهی بر روی ۱۳۵۵۵ زن مبتلا به لوپوس در دوران بارداری رخ داده است. میزان مرگ‌ومیر و بروز عوارض شدید در مادر ۳۲۵ در ۱۰۰۰۰۰ بود که رقم بسیار بالایی محسوب می‌شود (Clowse, ۲۰۰۸). در مروری بر ۱۳ مطالعه که ۱۷ مورد مرگ مادران در اثر SLE و نفريت لوپوسی رخ داد، تمامی موارد مرگ در بیماران مبتلا به بیماری فعال رخ داد (Ritchie, ۲۰۱۲). نتایج یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر بر روی ۳۸۵ زن در تصویر ۱-۵۹ نمایش داده شده است.

طی چند دهه اخیر پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به لوپوس به میزان قابل توجهی بهتر شده است. برای اغلب زنان با لوپوس غیر فعال یا خفیف / متوسط، پیامد بارداری نسبتاً مطلوب است زنانی که لوپوس پوستی محدود دارند معمولاً با پیامدهای نامطلوب روبرو نمی‌شوند (Hamed, ۲۰۱۳). شواهدی وجود دارد که لوپوس تازه تشخیص داده شده در طول بارداری شدید است (Zhao, ۲۰۱۳). به طور کلی نتیجه نهایی بارداری بهتر خواهد بود اگر: (۱) بیماری حداقل به مدت ۶ ماه قبل از وقوع بارداری خاموش بوده باشد. (۲) نشانه‌هایی از درگیری فعال کلیه به صورت پروتئینوری یا اختلال عملکرد کلیه وجود نداشته باشد. (۳) شواهدی از سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید یا لوپوس آنتی‌کی‌آگلوان وجود ندارد. (۴) در دوران بارداری پره‌اکلامپسی بر روی بیماری قبلی سوار نشود. (Peart, ۲۰۱۴؛ Stojan, ۲۰۱۲؛ Wei, ۲۰۱۷؛ Yang, ۲۰۱۴).

جدول ۴-۵۹. بعضی از تفاوت‌های بین شعله‌وری لوپوس و سندرم پره‌اکلامپسی

| فاکتور | لوپوس | پره‌اکلامپسی |
|------------------|---|-----------------------------------|
| یافته‌های بالینی | خستگی، سردرد، علامت‌های خارج کلیوی (راش، سرویت، آرتریت) | سردرد، گیجی، تغییرات بینایی، تشنج |
| فشارخون | طبیعی یا افزایش یافته | افزایش یافته |
| کم‌خونی | همولیتیک | وجود ندارد |
| پروتئین در ادرار | وجود دارد | وجود دارد |
| کراتینین | طبیعی یا افزایش یافته | طبیعی یا افزایش یافته |
| ترانس آمیناز | طبیعی | طبیعی یا افزایش یافته |
| کمپلمان | کاهش یافته | طبیعی |

■ درمان در دوران بارداری

درمان عمدتاً شامل پایش وضعیت بالینی و آزمایشگاهی مادر و نیز وضعیت سلامت جنین است (Lateef, ۲۰۱۲). ترومبوسیتوپنی و پروتئینوری ناشی از بارداری فعالیت بیماری لوپوس را تقلید می‌کند و افزایش اریتم کف دست‌ها و صورت که به صورت طبیعی در بارداری دیده می‌شود تشخیص شعله‌ور شدن لوپوس را دشوار می‌کند (Lockshin, ۲۰۰۳).

توصیه می‌شود با استفاده از تکنیک‌های گوناگون آزمایشگاهی، فعالیت بیماری لوپوس پایش شده و شعله‌ور شدن قریب‌الوقوع آن شناسایی شود. به علت هیپرفیبرینوژمی ناشی از بارداری، تفسیر سرعت سدیمانتاسیون ارزشی ندارد. سطح کمپلمان سرم به‌طور طبیعی طی بارداری افزایش می‌یابد (ضمیمه را ببینید). علیرغم اینکه مقادیر کم یا کاهش‌یافته اجزای C3 و C4 کمپلمان و CH50 به احتمال زیاد با بیماری فعال ارتباط دارند اما در عین حال هیچ تضمینی وجود ندارد که بالا بودن سطح این اجزا مانع فعالیت بیماری شوند. تجربیات ما و سایرین نشان می‌دهد که سطح کمپلمان سرم با تظاهرات بالینی ارتباطی ندارد (Lockshin, ۱۹۹۵؛ Varner, ۱۹۸۳).

بررسی‌های هماتولوژیک پی‌درپی می‌تواند تغییرات فعالیت بیماری را شناسایی کند. مشخصات همولیز عبارت‌اند از آزمون کومبس مثبت، آنمی، رتیکولوسیتوز و هیپربیلیروبینمی غیرکونژوگه. همچنین ممکن است ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و یا هر دوی این‌ها وجود داشته باشند. براساس مطالعه Lockshin و Druzin (۱۹۹۵) ترومبوسیتوپنی مزمن در اوایل بارداری ممکن

اکثر صاحب‌نظران توصیه می‌کنند که درمان سرکوب ایمنی برای نفریت در طول بارداری ادامه یابد. نفریت با شروع جدید یا شعله‌ور شدن شدید بیماری کلیوی به صورت تهاجمی با کورتیکواستروئید داخل وریدی درمان می‌شود. داروهای سرکوب ایمنی یا ایمنوگلوبولین داخل وریدی را نیز می‌توان در نظر داشت (Lazzaroni, ۲۰۱۶).

لوپوس در مقابل پره‌اکلامپسی - اکلامپسی

تا ۳۰٪ از زنان باردار مبتلا به SLE دچار فشارخون مزمن می‌شوند (Egerman, ۲۰۰۵). در عین حال پره‌اکلامپسی نیز شایع بوده و شیوع آن در زنان دچار نفروپاتی و نیز زنان دارای آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید بیشتر است (Bertsias, ۲۰۰۸). پره‌اکلامپسی و نفریت لوپوسی ویژگی‌های مشترکی دارند که عبارتند از افزایش فشار خون، پروتئینوری، زوال عملکرد کلیه. با این حال، درمان‌ها متفاوت است؛ نفریت لوپوسی با سرکوب ایمنی درمان می‌شود، و درمان اکلامپسی / پره‌اکلامپسی شدید، وضع حمل است (Lazzaroni, ۲۰۱۶). اگر تنها عضو درگیر، کلیه باشد افتراق نفروپاتی لوپوسی از پره‌اکلامپسی شدید ممکن است دشوار و یا حتی غیرممکن باشد (Petri, ۲۰۰۷). درگیری سیستم اعصاب مرکزی توسط لوپوس می‌تواند باعث ایجاد تشنج‌هایی شبیه تشنج‌های اکلامپسی شود. یک الگوی پیشنهادی برای افتراق این دو مورد در جدول ۴-۵۹ نشان داده شده است. درمان، مشابه درمان پره‌اکلامپسی - اکلامپسی است که در فصل ۴۰ آمده است.

است ناشی از وجود آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید باشد. در سنین بالاتر بارداری، ترومبوسیتوپنی ممکن است بر وجود پرهاکلامیسی دلالت کند.

ادرار باید به منظور تشخیص شروع پروتئینوری و یا بدتر شدن آن مرتباً مورد آزمایش قرار گیرد. جنین باید به دقت از لحاظ وجود عوارض نامطلوب نظیر محدودیت رشد و الیگوهیدرامنیوس تحت نظر باشد. رشد جنین باید پایش شده و به ویژه باید به پیدایش پرفشاری خون توجه شود. بسیاری از متخصصین توصیه می‌کنند غربالگری از نظر آنتی‌بادی‌های anti-SSA (anti-Ro) و anti-SSB (anti-La) صورت گیرد. علت این امر ارتباط این آنتی‌بادی‌ها با عوارض جنینی است که در ادامه بحث می‌شود. چنان که در فصل ۱۷ نیز گفته شد مراقبت از جنین پیش از زایمان بر طبق ضوابط کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶a) انجام می‌شود. در صورتی که پرفشاری خون وجود نداشته و شواهدی از آسیب به جنین و محدودیت رشد نیز در دست نباشد اجازه می‌دهیم که بارداری تا زمان ترم ادامه پیدا کند. برای زنانی که اخیراً شروع به مصرف کورتیکواستروئید کرده‌اند و یا از قبل در حال مصرف آن بوده‌اند در حول حوش زایمان کورتیکواستروئید با "دوز استرس" تجویز می‌شود.

درمان دارویی

هیچ‌گونه درمان قطعی برای این بیماری وجود نداشته و فروکشی کامل نیز نادر است. تقریباً یک چهارم بیماران مبتلا به بیماری خفیف هستند که تهدید کننده حیات نیست اما ممکن است به علت درد و خستگی ایجاد شده، فرد را ناتوان کند. آرترالژی و سروزیت با استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، از قبیل آسپیرین درمان می‌شود. با این حال، می‌بایست از استفاده مزمن یا بسیار متناوب از این داروها به دلیل عوارض جانبی توصیف شده از این داروها مثل الیگوهیدرامنیوس یا بسته شدن مجرای شریانی اجتناب شود (فصل ۱۲). از دوز پایین آسپیرین می‌توان در کل دوران بارداری استفاده کرد. بیماری شدید با استفاده از کورتیکواستروئیدهایی مانند پردنیزون خوراکی، ۱-۲ mg/kg در روز، درمان می‌شود. پس از آنکه بیماری تحت کنترل درآمد می‌توان دوز دارو را کاهش داده و آن را به یک دوز روزانه ۱۰-۱۵ میلی‌گرم هر صبح رساند. درمان با کورتیکواستروئید می‌تواند منجر به پیدایش دیابت بارداری شود.

استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی مانند آزاتیوپرین در کنترل بیماری فعال سودمند است. این داروها در زنان غیرباردار برای مواقعی نگه داشته می‌شوند که نفريت لوپوسی و یا بیماری مقاوم به استروئید وجود دارد. استفاده از آزاتیوپرین در دوران بارداری ایمنی قابل قبولی دارد (Fischer-Betz, ۲۰۱۳; Petri, ۲۰۰۷). دوز خوراکی آزاتیوپرین روزانه ۲-۳ mg/kg است. داروهای تراژون که نباید در طول بارداری استفاده شوند عبارتند از مایکوفنولات موفتیل، متوترکسات، و سیکلوفسفامید (Gotestam Skorpen, ۲۰۱۶). با این حال می‌توان سیکلوفسفامید را در سه ماهه دوم یا سوم به عنوان خط دوم درمان در نظر داشت (Lazzaroni, ۲۰۱۶). در برخی شرایط مایکوفنولات تنها درمانی است که سبب پایدار شدن بیماری می‌گردد. در این موارد مشاوره از نظر خطرات تهدیدکننده جنین (فصل ۱۲) ضروری است (Bramham, ۲۰۱۲).

داروهای ضد مالاریا به کنترل درماتیت، آرتریت، و خستگی کمک می‌کنند (Hahn, ۲۰۱۵). اگر چه این داروها از جفت عبور می‌کنند اما ارتباطی بین تجویز هیدروکسی کلروکین و ناهنجاری‌های مادرزادی یافته نشده است. از آنجایی که داروهای ضد مالاریا نیمه عمر طولانی داشته و نیز قطع درمان با آنها می‌تواند شعله‌ور شدن لوپوس را تسریع کند اغلب صاحب‌نظران توصیه می‌کنند که در صورتی که بیمار این داروها را دریافت می‌کند مصرف آنها ادامه پیدا کند (Borden, ۲۰۰۱).

هنگامی که بیماری شدید می‌شود، که معمولاً با شعله‌ور شدن لوپوس همراه است، درمان با دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها انجام می‌شود. Petri (۲۰۰۷) توصیه می‌کند که درمان با استفاده از پالس متیل پردنیزولون، ۱۰۰۰ میلی‌گرم داخل وریدی در عرض ۹۰ دقیقه به مدت ۳ روز انجام شده و سپس در صورت امکان دوز دارو به حد دوز نگهدارنده برگردد. در بیماران غیر باردار، درمان ضد فشارخون اغلب شامل یک مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) یا یک مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین می‌باشد. در بارداری، بایستی این داروها را با انتخاب‌های بی‌خطرتری برای جنین مانند مسدودکننده‌های کانال کلسیم، آلفا متیل دوبا، یا لابتالول جایگزین کرد (Cabiddu, ۲۰۱۶).

■ مرگومیر و عوارض پری‌ناتال

در بارداری‌هایی که با بیماری لوپوس همراهاند پیامدهای

رخ می‌دهد که مادرانشان بر ضد آنتی‌ژن‌های SS-A و SS-B، آنتی‌بادی دارند. حتی در حضور این آنتی‌بادی‌ها نیز میزان بروز میکاردیت تنها ۲ تا ۳ درصد است، اما در صورت ابتلای فرزند قبلی به ۲۰ درصد افزایش می‌یابد (Bramham, ۲۰۱۲؛ Lockshin, ۱۹۹۸). پایش قلب جنین می‌بایست در بارداری‌هایی که هر یک از این آنتی‌بادی‌ها وجود دارند بین هفته ۱۸ و ۲۶ بارداری انجام شود. ضایعه قلبی پایدار بوده و عموماً کارگذاری ضربان‌ساز ضروری است. پیش‌آگهی درازمدت خوب نیست. از میان ۳۲۵ نوزاد مبتلا به لوپوس قلبی نوزادی تقریباً ۲۰ درصد فوت کردند و از میان آنها یک‌سوم مرده به دنیا آمدند (Izmirly, ۲۰۱۱).

تجویز کورتیکواستروئید، تعویض پلاسما یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی به مادر خطر بلوک قلبی مادرزادی را کاهش نمی‌دهد. استفاده از کورتیکواستروئیدها جهت درمان بلوک قلبی در جنین مورد مناقشه است، در حال حاضر توصیه نمی‌شود، و در فصل ۱۶ بیشتر راجع به آن بحث خواهد شد. با این که این درمان برای بلوک قلب جنین در کارآزمایی‌های بالینی مورد مطالعه قرار نگرفته است، شواهدی وجود دارد که مواجهه زودرس جنین با کورتیکواستروئیدهای تجویز شده به مادر برای درمان SLE، می‌تواند از میزان بروز میکاردیت در جنین بکاهد. طبق گزارش Shinohara (۱۹۹۹) در ۲۶ نوزاد که مادرانشان درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئید را از قبل از ۱۶ هفته دریافت کرده بودند هیچ موردی از بلوک قلبی دیده نشد. از سوی دیگر در میان مادرانی که درمان با کورتیکواستروئید را پس از هفته شانزدهم آغاز کرده بودند، ۱۵ نوزاد از ۶۱ نوزاد دچار بلوک قلبی بودند. گزارشات وجود دارد مبنی بر این که درمان مادر با هیدروکسی کلروکین (Plaquenil) موجب کاهش بروز بلوک قلبی جنین شده است (Izmirly, ۲۰۱۲). تحقیقات در این حوزه در حال انجام است.

■ پیش‌آگهی طولانی‌مدت و پیشگیری از بارداری

میزان بقای پنج‌ساله زنان مبتلا به SLE، ۹۵ درصد است. این میزان در ۱۰ سال، ۹۰ درصد؛ و در ۲۰ سال، ۷۸ درصد می‌باشد (Hahn, ۲۰۱۵). به‌طورکلی زنان مبتلا به لوپوس و درگیری عروقی یا بیماری کلیوی باید کمتر باردار شوند زیرا میزان عوارض همراه با این بیماری‌ها بالا بوده و پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال

نامطلوب پری‌ناتال به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابند. این پیامدهای نامطلوب عبارت‌اند از زایمان پیش از موعد، محدودیت رشد جنین، مرده‌زایی و سندرم لوپوس نوزادی (Madazli, ۲۰۱۴؛ Phansane, ۲۰۱۷). در صورت وجود شعله‌وری لوپوس، پروتئینوری قابل توجه، درگیری کلیه و همچنین هیپرتانسیون مرم یا پره‌اکلامپسی و یا هر دوی اینها عواقب بدتری در انتظار بیمار خواهد بود (Lazzaroni, ۲۰۱۶). پیامدهای نامطلوب در زنان مبتلا به لوپوس عصبی روانی نیز شایع‌تر است (de Jesus, ۲۰۱۷). عللی که حداقل تا حدی مسئول عواقب نامطلوب جنینی هستند عبارت‌اند از واسکولوپاتی دسیدوا به همراه انفارکتوس جفت و کاهش جریان خون (Hanly, ۱۹۸۸).

سندرم لوپوس نوزادی

مشخصات بارز این سندرم ناشایع عبارت‌اند از ضایعات پوستی یا درمانیت لوپوسی، طیفی از اختلالات هماتولوژیک و سیستمیک و در برخی موارد بلوک مادرزادی قلبی (Hahn, ۲۰۱۵). علایم پوستی در ۳۰ تا ۴۰ درصد نوزادان دیده می‌شود که در ۴ تا ۶ هفته‌گی تظاهر می‌یابند (Silverman, ۲۰۱۰). در این بیماری معمولاً آنتی‌بادی‌های ضد SS-A و SS-B وجود دارند، و این آنتی‌بادی در حدود ۴۰ درصد زنان مبتلا به SLE مثبت است (Buyon, ۲۰۱۵). ترومبوسیتوپنی و درگیری کبدی در ۱۰-۵ درصد موارد دیده می‌شود. بنا بر گزارش Stirnemann (۲۰۰۲). Lockshin و همکارانش (۱۹۸۸) ۹۱ نوزاد را که از مادران مبتلا به لوپوس متولد شد بودند به‌طور آینده‌نگر مورد پی‌گیری قرار دارند و مشاهده کردند که ۴ نوزاد لوپوس نوزادی قطعی داشته و ۴ نوزاد نیز احتمالاً مبتلا به لوپوس نوزادی بوده‌اند. تظاهرات بالینی که شامل لوپوس پوستی، ترومبوسیتوپنی و همولیز خودایمنی هستند گذرا بوده و طی چند ماه برطرف می‌شوند (Zuppa, ۲۰۱۷). البته این موضوع در مورد بلوک قلبی مادرزادی (که در مبحث بعدی بحث خواهد شد) صدق نمی‌کند. در صورت وجود لوپوس نوزادی در یک فرزند، خطر بروز بیماری در فرزندان بعدی ۲۵٪ است (Julkunen, ۱۹۹۳).

بلوک قلبی مادرزادی

این وضعیت از عواقب میکاردیت منتشر و فیبروز در منطقه بین کره دهلیزی بطنی و دسته هیس است. طبق گزارش Buyon و همکارانش (۱۹۹۳) بلوک قلبی مادرزادی تقریباً فقط در نوزادانی

آنتی‌بادی‌ها داشته باشند.

محرک ساخت اتوآنتی‌بادی‌ها مشخص نیست، اما احتمالاً ناشی از وقوع یک عفونت در گذشته است. پاتوفیزیولوژی این سندرم به واسطه یک یا چند واقعه زیر رخ می‌دهد: (۱) فعال شدن عوامل پیش‌انقباضی متعدد، (۲) غیرفعال شدن ضدانقباضی طبیعی، (۳) فعال شدن کمپلمان و (۴) مهار تمایز سن‌سیشیوتروفوبلاست (Tsokol, ۲۰۱۱). این وقایع از نظر بالینی سبب بروز ترومبوزهای شریانی یا وریدی یا عوارض بارداری می‌شوند در نهایت ممکن است هر یک از ارگان‌های بدن درگیر شوند.

یکی از تظاهرات بالینی بارز، درگیری سیستم عصبی مرکزی است که شامل حوادث ترومبوتیک شریانی و وریدی، تظاهرات روانپزشکی و حتی اسکروز متعدد می‌شود (Binder, ۲۰۱۰). درگیری عروق کلیه می‌تواند منجر به نارسایی کلیه شود که افتراق آن از نفریت لوپوسی ممکن است دشوار باشد (D'Cruz, ۲۰۰۹). ترومبوزهای محیطی و احشایی نیز تظاهر دیگر بیماران هستند. Ahmed و همکارانش (۲۰۰۹) در مطالعه خود به توصیف‌زنی می‌پردازند که در دوران پس از زایمان دچار پارگی خودبه‌خودی سکوم شده بود که احتمالاً ناشی از انفارکتوس ناشی از آنتی‌بادی بود. عوارض مامایی عبارتند از: از دست رفتن مکرر بارداری و اختلال عملکرد جفت که با محدودیت رشد جنینی، مرده‌زایی، پره‌اکلاپسی، و تولد پیش از موعد مشخص می‌شود. درمان با استفاده از آسپرین، ضد انعقاد، و پایش دقیق، میزان تولد زنده را به بیش از ۷۰ درصد در این زنان افزایش داده است (Schreiber, ۲۰۱۶).

درصد اندکی از این بیماران دچار سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید فاجعه‌بار یا (CAPS) یا سندرم آشرسن^۱ می‌شوند. این اختلال نوعی اختلال ترومبوآمبولیک سریعاً پیش‌رونده است که به طور هم‌زمان سه یا چند سیستم احشایی یا بافت را درگیر می‌کند (Schreiber, ۲۰۱۶). این بیماری به علت فعال‌سازی طوفان سیتوکینی، میزان مرگ‌ومیر بالایی دارد. در نیمی از موارد، عامل "مسبب" ناشناخته است.

■ آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید اختصاصی اتوآنتی‌بادی‌های متعددی توصیف شده‌اند که بر علیه یک

بیز در این زمان افزایش می‌یابد. نتایج دو کارآزمایی بالینی بزرگ که در مراکز متعدد انجام شده‌اند نشان می‌دهد که استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی ترکیبی (COCs)^۱ میزان شعله‌ور شدن بیماری لوپوس را افزایش نمی‌دهد (Petri, ۲۰۰۵؛ Sánchez-Guerrero, ۲۰۰۵). ریز کاشت‌ها و آمپول‌هایی که فقط حاوی پروژستین هستند در پیشگیری از بارداری کارآمد بوده و تأثیر شناخته شده‌ای بر شعله‌وری لوپوس ندارند (Sammaritano, ۲۰۱۴). نگرانی‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه استفاده از IUD و درمان‌های سرکوبگر ایمنی ممکن است باعث افزایش میزان عفونت شود، با این حال شواهدی در حمایت از این مسأله وجود ندارد. قابل توجه است که آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید کنترااندیکاسیونی برای روش‌های هورمونی می‌باشند. بستن لوله‌ها اقدام سودمندی است که می‌توان آن را پس از زایمان یا هر زمانی که بیماری در مرحله خاموشی باشد با کمترین احتمال خطر انجام داد.

سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید

این سندرم نوعی ترومبوفیلی اکتسابی با واسطه اتوآنتی‌بادی است که ترومبوز مکرر یا عوارض بارداری، بخشی از تظاهرات بالینی آن است (Moutsopoulos, ۲۰۱۵). به خصوص، سندرم آنتی‌فسفولیپید (APS) در زنانی تشخیص داده می‌شود که تست‌های سرمی مثبت آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید به صورت مداوم در ایشان مثبت باشد به همراه ترومبوزهای شریانی و / یا وریدی یا عوارض مامایی. این آنتی‌بادی‌ها عبارتند از لوپوس آنتی‌کواگولان، آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولپین، و آنتی‌بادی ضد β_2 -گلیکوپروتئین - 1.

فسفولیپیدها لیپیدهای اصلی تشکیل دهنده غشاء سلول‌ها و ارگانل‌ها هستند. پروتئین‌هایی در پلازما وجود دارند که به صورت غیرکووالان به این فسفولیپیدها متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید بر ضد این فسفولیپیدهای متنوع و پروتئین‌های متصل به آنها هستند (Giannakopoulos, ۲۰۱۳؛ Tsokos, ۲۰۱۱). این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند از گروه‌های IgG، IgA، و IgM یا ترکیبی از آنها باشند. آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید بیشتر در جریان لوپوس و سایر اختلالات بافت همبندی یافت می‌شوند، با این حال درصد کمی از زنان و مردان سالم از جهات دیگر نیز ممکن است اشکال مختلفی از این

1- Combination Oral Contraceptives

2- Asherson

سایر آنتی‌بادی‌ها توصیه نمی‌شود (ACOG, ۲۰۱۷). با این حال، بعضی مطالعات این آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید غیر متعارف را در زنانی که معیارهای بالینی APS را پر می‌کنند اما پروفایل آنتی‌بادی کلاسیک را ندارند، مورد ارزیابی قرار داده‌اند. در یک مطالعه، درمان زنانی که این آنتی‌بادی‌های غیر متعارف را داشتند، مزایایی مانند کاهش میزان از دست رفتن بارداری داشته است (Mekinian, ۲۰۱۶).

ویژگی‌های بالینی که در جدول ۵-۵۹ نشان داده شده است اندیکاسیون‌های انجام تست را مشخص می‌کند. طبق قوانین بین‌المللی، تشخیص APS براساس معیارهای بالینی و آزمایشگاهی انجام می‌شود که در جدول ۵-۱۸ نمایش داده شده است. در ابتدا حداقل یکی از دو معیار بالینی شامل ترومبوز عروقی و یا تأثیرات شناخته شده بر روی بارداری باید وجود داشته باشد. علاوه بر این وجود حداقل دو تا از معیارهای آزمایشگاهی که شامل سطوح افزایش یافته LAC، ACA، و آنتی - β_2 - گلیکوپروتئین I می‌شود، در دو آزمون جداگانه به فاصله ۱۲ هفته از یکدیگر، ضروری است. این تشخیص را می‌توان براساس تعدادی از این تست‌ها که مثبت شوند، طبقه‌بندی کرد (Miyakis, ۲۰۰۶).

آزمون‌هایی که برای LAC انجام می‌شوند آزمون‌های انعقادی غیراختصاصی هستند. زمان نسبی ترومبوپلاستین عموماً طولانی شده است زیرا آنتی‌بادی در تبدیل پروترومبین به ترومبین در محیط آزمایشگاه اختلال ایجاد می‌کند. آزمون‌هایی که اختصاصی‌تر تلقی می‌شوند عبارت‌اند از آزمون رقیق شدن زهر افعی (dRVVT) ^۱ Russell و فرایند ختنی‌سازی پلاکت ^۲. در حال حاضر در مورد این که کدام یک از اینها برای غربالگری بهتر است توافق وجود ندارد. اگر هر یک از این تست‌ها مثبت شود، تشخیص LAC تأیید می‌گردد.

Branch و Khamashta (۲۰۰۳) توصیه می‌کنند که تفسیر نتیجه آزمون‌ها با احتیاط صورت گرفته و آزمون‌ها در یک آزمایشگاه معتبر (برحسب مورد) تکرار شود. حدود ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به APS فقط دارای LAC هستند، بنابراین هم آزمون لخته برای شناسایی LAC و هم ELISA برای آنتی‌کاردیولپین باید انجام شود. تلاش شده است که روش‌های سنجش ACA به کمک ELISA، به صورت استاندارد در بیایند.

فسفولیپید یا یک پروتئین متصل‌شونده به فسفولیپید اختصاصی تولید می‌شوند.

۱- گلیکوپروتئین I (که آپولیپوپروتئین H نیز نامیده می‌شود) یک پروتئین پلاسمایی متصل‌شونده به فسفولیپید است که فعالیت پروترومبیناز پلاکت‌ها و تجمع پلاکتی را مهار می‌کند (Giannakopoulos, ۲۰۱۳). بنابراین عملکرد طبیعی آن مهار اتصال عوامل پیش‌انعقادی و بدین ترتیب جلوگیری از فعال شدن آبشار انعقادی است. منطقی است که آنتی‌بادی‌های علیه β_2 -گلیکوپروتئین I از فعالیت ضد انعقادی آن جلوگیری می‌کنند و ترومبوز را افزایش می‌دهند. این امر از نقطه‌نظر مأمایی اهمیت دارد، چرا که β_2 -گلیکوپروتئین I در مقادیر و غلظت بالایی بر سطح سن‌سیشیوتروفوبلاست بیان می‌شود. فعال شدن کمپلمان می‌تواند به پاتوژنز آن کمک کند (Avalos, ۲۰۰۹؛ Tsokos, ۲۰۱۱). این حدس از نظر تئوری مناسب به نظر می‌رسد، چرا که دسیدوا به طور ذاتی ناحیه‌ای است که از انعقاد جلوگیری می‌کند و می‌تواند سبب بروز ترومبوز در فضای بین‌پرزی شود. احتمال دیگر این است که β_2 -گلیکوپروتئین I ممکن است در لانه‌گزینی دخیل باشد و از طریق یک مکانیسم التهابی سبب از دست رفتن محلول بارداری شود (Iwasawa, ۲۰۱۲؛ Maroni, ۲۰۱۱).

۲. آنتی‌کوآگولان لوپوسی (LAC) گروه هتروژنی از آنتی‌بادی‌ها هستند که علیه پروتئین‌های متصل‌شونده به فسفولیپید عمل می‌کنند. LAC در محیط آزمایشگاهی سبب طولانی شدن زمان پروترومبین، ترومبوپلاستین نسبی و سم مار افعی راسل می‌شود. بنابراین این ضد انعقاد در حقیقت ترومبوتیکی قدرتمند در محیط بدن می‌باشد.

۳. آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولپین (ACA) هستند. این آنتی‌بادی‌ها علیه یکی از چند فسفولیپید کاردیولپین موجود در غشاهای میتوکندریال و پلاکت‌ها تولید می‌شوند.

■ آنتی‌بادی‌های علیه ضد انعقاد‌های طبیعی

آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپیدی نیز توصیف شده‌اند که علیه ضد انعقاد‌های طبیعی یعنی پروتئین‌های C و S عمل می‌کنند (Robertson, ۲۰۰۶). آنتی‌بادی دیگری علیه پروتئین ضد انعقاد آنکسین V تولید می‌شود که توسط سن‌سیشیو تروفوبلاست در مقادیر بالا بیان می‌شود (Giannakopoulos, ۲۰۱۳). بررسی

1- dilute Russell viper venom

2- Platelet neutralization procedure

جدول ۵-۵۹. برخی از ویژگی‌های بالینی سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید

| |
|---|
| ترومبوز وریدی - ترومبوآمبولی، ترومبوفلیت، لیودو، رتیکولاریس |
| ترومبوز شریانی - سکنه مغزی، حمله ایسکمیک گذرا، وژتاسیون‌های قلبی لیمن - ساکس، ایسکمی میوکارد، ترومبوز و گانگرن اندام‌های دیستال و احشاء |
| هماتولوژیک - ترومبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک خودایمن |
| سایرین - تظاهرات عصبی، سردردهای میگرنی، صرع، ترومبوز شریان و ورید کلیوی یا گلو مریول، آرتريت و آرترا لژی |
| بارداری - سندرم پره‌اکلامپسی، سقط‌های مکرر، وضع حمل پیش از موعد، محدودیت رشد جنینی، مرگ جنین |

(Liu, ۲۰۱۳). زنانی که تیتراهای بالاتری دارند، پیامدهای نامطلوب‌تری دارند (Hadar, ۲۰۱۷).

پاتوفیزیولوژی بارداری

نحوه ایجاد آسیب توسط این آنتی‌بادی‌ها هنوز به‌طور دقیق شناخته نشده اما احتمال می‌رود که فعالیت آنها چند عاملی باشد. پلاکت‌ها ممکن است مستقیماً توسط آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید و یا به‌طور غیرمستقیم از طریق اتصال به β_2 -گلیکوپروتئین I (که پلاکت‌ها را مستعد تجمع می‌کند) آسیب ببینند. (Giannakopoulos, ۲۰۱۳). Rand و همکاران (۱۹۹۷، ۱۹۹۸) این احتمال را مطرح کرده‌اند که غشای سلول‌های اندوتلیال حاوی فسفولیپید و یا غشای سن‌سیشیوتروفوبلاست ممکن است مستقیماً توسط آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید و یا به‌طور غیرمستقیم از طریق اتصال آنتی‌بادی به β_2 -گلیکوپروتئین I و یا آنکسین V آسیب ببینند. در نتیجه غشاء سلول دیگر از سن‌سیشیوتروفوبلاست و اندوتلیوم محافظت نکرده و در نتیجه غشاء پایه در دسترس قرار خواهد گرفت. پلاکت‌های آسیب‌دیده به غشای پایه اندوتلیوم و سن‌سیشیوتروفوبلاست چسبیده و باعث تشکیل ترومبوز می‌شوند.

طبق آنچه Pierre و همکارانش (۱۹۹۹) گزارش کرده‌اند، آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید تولید پروستاگلاندین E_2 را (که متسع‌کننده عروق است) توسط دسیدوا کاهش می‌دهند. کاهش فعالیت پروتئین C و S و افزایش فعال‌سازی پروترومبین هم گزارش شده است (Zangari, ۱۹۹۷). طبق شواهدی که Amengual و همکارانش (۲۰۰۳) ارائه کرده‌اند ترومبوز در APS ناشی از فعال شدن مسیر فاکتور بافتی است. همچنین شواهدی وجود دارند مبنی بر اینکه فعال شدن کنترل نشده کمپلمان جفت توسط آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید ممکن است در سقط شدن

با این حال هنوز استانداردسازی بین‌المللی برای این روش‌های سنجش وجود ندارد (Adams, ۲۰۱۳). در مورد هر یک از تست‌های APS تفاوت میان آزمایشگاه‌های مختلف می‌تواند زیاد باشد و همخوانی کیت‌های تجاری نیز ضعیف است.

■ بارداری و آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید

سطوح کم و غیراختصاصی آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید در تقریباً ۵ درصد بزرگسالان سالم دیده می‌شوند (Branch, ۲۰۱۰). هنگامی که Lockwood و همکاران (۱۹۸۹) برای اولین بار ۷۳۷ زن باردار طبیعی را مورد مطالعه قرار دادند، گزارش کردند که ۰/۳ درصد از آنها لوپوس آنتی‌کوآگولان و ۲/۲ درصد سطوح افزایش‌یافته‌ای از آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولپین IgM یا IgG داشتند. مطالعات بعدی این نتایج را تأیید کردند و روی هم تقریباً ۴۰۰۰ بارداری طبیعی را مورد بررسی قرار دادند که شیوع متوسط APAها در آنها ۴/۷ درصد بود. این رقم مشابه افراد غیرباردار طبیعی است (Harris, ۱۹۹۱؛ Yasuda, ۱۹۹۵).

در زنانی که سطوح بالایی از ACAها دارند و به ویژه هنگامی که لوپوس آنتی‌کوآگولان تشخیص داده می‌شود، خطر واسکولوپاتی دسیدوا، انفارکتوس جفت، محدودیت رشد جنین، پره‌اکلامپسی با شروع زودرس و مرگ راجعه جنین افزایش می‌یابد (Saccone, ۲۰۱۷). در برخی از زنان همانند بیماران مبتلا به لوپوس، میزان بروز ترومبوزهای وریدی و شریانی، ترومبوز مغزی، آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و هیپرتانسیون ریوی افزایش می‌یابد. (ACOG, ۲۰۱۷؛ Clowse, ۲۰۰۸). از میان ۱۹۱ زن LAC منفی مبتلا به سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی، زنانی که آنتی‌بادی ضد کاردیولپین و β_2 -گلیکوپروتئین داشتند در مقایسه با بیمارانی که در آنها تنها یکی از این آنتی‌بادی‌ها مثبت بود نرخ بالاتری از سقط داشتند.

انواع کلاسیک آنتی‌بادی فسفولیپید، ۲) همراهی SLE با بیماری‌های خودایمنی سیستمیک، و ۳) عوارض بارداری و ترومبوز قبلی. در رگ‌ریسون استدلالی، احتمال شکست بارداری در صورت وجود دو نوع آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید، ۹۳ درصد بود اما در صورت وجود تنها یک نوع آنتی‌بادی، ۶۳ درصد بود (Ruffatti, ۲۰۱۱).

پیشگیری از ترومبوز در بارداری

به دلیل هتروژن بودن مطالعات، توصیه‌های درمانی کنونی برای زنان دارای آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید گیج‌کننده‌اند درمان به سمت پیش‌گیری از ترومبوز معطوف می‌شود. همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید که به ایمونوگلوبولین‌های A، M، G و متصل می‌شوند نیمه کمی هستند و واحدهای اتصال GPL، MPL و APL، صورت منفی، مثبت خفیف، مثبت متوسط یا مثبت قوی بیان می‌شوند (ACOG, ۲۰۱۷). از میان این سه، تیتراهای بالای آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی‌های GPL و MPL از نظر بالینی اهمیت دارند، در حالی که اهمیت بالینی تیتراهای مثبت خفیف زیر سؤال است و هرگونه تیترا APL در این زمان ارتباط بالینی ندارد.

چنان‌که در فصل ۵۲ بحث شد زنانی که قبلاً دچار حوادث ترومبوآمبولیک شده و آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید نیز دارند در بارداری‌های بعدی در معرض خطر عود هستند. در این زنان توصیه می‌شود تجویز پروفیلاکتیک هپارین در طول بارداری و به مدت ۶ هفته پس از زایمان با هپارین یا وارفارین انجام شود (ACOG, ۲۰۱۷). در افرادی که سابقه وقایع ترومبوآمبولیک ندارند، توصیه‌های درمانی کالچ متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷) و کالچ متخصصین قفسه سینه آمریکا (Bates, ۲۰۱۲) متفاوتند و در جدول ۶-۵۲ آورده شده‌اند. برخی از توصیه‌های مورد قبول عبارتند از پایش دقیق پیش از تولد یا بدون هپارین پروفیلاکتیک و یا با دوز متوسط و شکلی از داروی ضد انعقاد پس از زایمان به مدت ۴ تا ۶ هفته. Sciascia و همکاران (۲۰۱۶) نتایج سودمندی را از درمان با هیدروکسی کلروکین گزارش کردند. کارآزمایی‌های اخیر نیاز به هپارین را در زنان دارای آنتی‌بادی که سابقه ترومبوز ندارند زیر سؤال برده‌اند (Branch, ۲۰۱۰). برخی صاحب‌نظران معتقدند زنانی که دارای تیترا ACA مثبت متوسط یا قوی هستند و یا آنهایی که دارای فعالیت LAC بوده و سابقه موگ جنینی توجیه نشده در سه ماهه دوم یا سوم را دارند

می‌و با محدودیت رشد آن نقش داشته باشد (Holers, ۲۰۰۴). عوارض ASP را نمی‌توان کاملاً توسط ترومبوز توجیه کرد. مرزهای حیوانی نشان می‌دهند که این عوارض بیشتر ناشی از اثرات هستند تا ترومبوز (Cohen, ۲۰۱۱). برخی محققین این تئوری را مطرح می‌کنند که انعقاد مرتبط با APS ناشی از یک «صره ثانویه» توسط پاسخ‌های التهابی ایمنی ذاتی است و سکته از داروهای ضد التهابی را توصیه می‌کنند (Meroni, ۲۰۱۱).

پیامدهای نامطلوب بارداری

مطور کلی آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید با افزایش احتمال مرگ جنین همراه‌اند (فصل ۱۸). در بیشتر گزارش‌های قدیمی‌تر، اغلب زنان به علت پیامدهای نامطلوب مکرری که داشتند وارد مطالعه می‌شدند. هر دو شایع هستند؛ چنان‌که قبلاً هم گفته شد میزان شیوع آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید در جمعیت عمومی مامایی در حدود ۵ درصد و از دست دادن زودرس محصول حاملگی حدوداً ۲۰ درصد است. در حال حاضر یافته‌هایی که بتوان به کمک آنها در مورد تأثیر این آنتی‌بادی‌ها در ایجاد پیامدهای نامطلوب بارداری به نتیجه دقیقی رسید بسیار کم هستند. در عین حال مرگ جنینی نسبت به سقط‌های سه ماهه اول برای APS شاخص‌تر است (Oshiro, ۱۹۹۶; Roque, ۲۰۰۴). همچنین نشان داده شده است که زنانی که تیترا آنتی‌بادی بالاتری دارند در مقایسه با آنهایی که تیترا پایین‌تری دارند پیامدهای بدتری در انتظارشان است (Hadar, ۲۰۱۷; Nodler, ۲۰۰۹).

در بررسی مرگ‌های جنینی توجیه نشده داده‌ها پیچیده‌اند. Haddow و همکارانش (۱۹۹۱) ACAs را در ۳۰۹ بارداری همراه با مرگ جنین بررسی کرده و تفاوتی در مقایسه با ۶۱۸ بارداری طبیعی نیافتند. از میان زنانی که سابقه سقط مکرر دارند آنهایی که دارای آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید هستند میزان بیشتری از زایمان پیش از موعد را تجربه می‌کنند (Clark, ۲۰۰۷) و Silver و همکاران (۲۰۱۳) در یک مطالعه مورد - شاهدهی بر روی ۵۸۲ مورد مرده‌زایی و ۱۵۴۷ زایمان با نوزاد زنده، به این نتیجه رسیدند که خطر مرده‌زایی در زنان با سطوح افزایش‌یافته آنتی‌کاردیولیپین و آنتی- β_2 -گلیکوپروتئین I-سه تا پنج برابر بیشتر است. در زنانی که آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید دارند، پیامدهای نامطلوب در حضور موارد زیر شایع‌تر است. ۱) تمام

نیز باید درمان شوند، اگرچه لزوم این درمان هنوز مشخص نیست (Dizon-Townson و Branch، ۱۹۹۸؛ Lockshim، ۱۹۹۵). همچنین گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه زنانی که سابقه سقط‌های مکرر در اوایل بارداری را دارند و همچنین دارای تیترا آنتی‌بادی مثبت متوسط یا قوی هستند ممکن است از درمان سود ببرند (Robertson، ۲۰۰۶).

همانطور که قبلاً شرح داده شد، سندرم آنتی‌فسفولیپید فاجعه‌آمیز به صورت تهاجمی و از طریق درمان ضد انعقادی کامل، کورتیکواستروئیدهای با دوز بالا، تعویض پلاسما، و / یا ایمنوگلوبولین‌های داخل وریدی درمان می‌شود (Cervera، ۲۰۱۰؛ Tenti، ۲۰۱۶). در صورت نیاز، ممکن است ریتوکسیماب افزوده شود (Sukara، ۲۰۱۵).

کالچ زنان و زایمان آمریکا توصیه می‌کنند که به علت احتمال ناهنجاری‌های رشد جنینی و مرده‌زایی، ارزیابی سریال سونوگرافی رشد جنینی و بررسی قبل از زایمان در سه ماهه سوم انجام شود (۲۰۱۶a، ۲۰۱۷).

درمان اختصاصی در بارداری

سایر داروها نیز برای درمان زنان باردار مبتلا به APS مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما رخدادهای ترومبوآمبولیک قبلی وجود ندارند. آسپرین با دوز ۸۰-۶۰ میلی‌گرم روزانه، جلوی تبدیل اسید آراشیدونیک به ترومبوکسان A₂ را می‌گیرد در حالی که تأثیری بر تولید پروستاگلینین ندارد. این مسأله باعث کاهش تولید ترومبوکسان A₂ می‌شود که می‌تواند منجر به تجمع پلاکت‌ها شده و انقباض عروقی ایجاد کند در حالی که بر روی ترومبوکسان A₂ که اثر مخالف دارد تأثیری نمی‌گذارد. به نظر می‌رسد تجویز آسپرین با دوز پایین به غیر از اینکه خطر خونریزی از عروق کوچک را در حین اعمال جراحی به میزان کمی افزایش می‌دهد، عارضه جانبی عمده‌ای نداشته باشد. به نظر نمی‌رسد آسپرین با دوز کم پیامدهای نامطلوب بارداری را در زنان دارای آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید که به طور کامل به سندرم مبتلا نیستند کاهش دهد (Amengual، ۲۰۱۵). استفاده از آن در زنان مبتلا به SLE یا APS توصیه می‌شود (ACOG، ۲۰۱۶b).

هیپارین شکسته نشده در دوزهای ۵۰۰۰-۱۰۰۰۰ واحدی و به صورت تزریق زیرپوستی، هر ۱۲ ساعت استفاده می‌شود. برخی از پزشکان استفاده از هیپارین با دوز مولکولی پایین نظیر

انوکسپارین ۴۰ mg روزانه را به دلیل سهولت تجویز و خطر کمتر استئوپروز و ترومبوسیتوپنی ناشی از هیپارین ترجیح می‌دهند (Kwak-Kim، ۲۰۱۳). دلیل درمان با هیپارین پیشگیری از حملات ترومبوتیک شریانی و وریدی است. درمان با هیپارین همچنین از وقوع ترومبوز در مویرگ‌ها از جمله سطح مشترک دسیدوا و سلول‌های تروفوبلاستیک جلوگیری می‌کند (Toglia، ۱۹۹۶). چنان‌که گفته شد، هیپارین به β_2 -گلیکوپروتئین I (که سطح سن‌سیشیوتروفوبلاست را می‌پوشاند) متصل می‌شود. به این ترتیب از اتصال آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولپین و β_2 -گلیکوپروتئین I به سطح این مولکول‌ها جلوگیری شده و احتمالاً از آسیب سلولی پیشگیری خواهد شد (Tsokos، ۲۰۱۱). هیپارین در محیط آزمایشگاهی و احتمالاً در محیط بدن به آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید متصل می‌شود. تجویز آسپرین به همراه هیپارین مؤثرترین رژیم درمانی است (De Jesus، ۲۰۱۴). اما درمان با هیپارین با تعدادی عارضه همراه است که مشکل‌زا هستند. این عوارض عبارت‌اند از خونریزی، ترومبوسیتوپنی، استئوپنی و استئوپروز. در فصل ۵۲ به تفصیل در مورد استفاده از انواع مختلف هیپارین، دوز آنها و عوارض جانبی‌شان صحبت شده است.

معمولاً بهتر است که در APS اولیه (که با اختلال بافت همبند همراه نیست) از کورتیکواستروئیدها استفاده نشود. در زنان مبتلا به لوپوس یا افراد تحت درمان برای APS که دچار لوپوس می‌شوند، درمان کورتیکواستروئیدی اندیکاسیون دارد. (Carbone، ۱۹۹۹). در موارد APS ثانویه که همراه با لوپوس دیده می‌شود، دوز پردنیزون باید در کمترین حدی که می‌تواند مانع شعله‌وری بیماری شود نگه داشته شود.

درمان با ایمنونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) مورد بحث است و معمولاً برای زنان مبتلا به دیابت آشکار، ترومبوسیتوپنی ناشی از هیپارین و یا هر دوی این موارد به کار می‌رود (Alijotas-Rei، ۲۰۱۳). از این درمان هنگامی استفاده می‌شود که سایر درمان‌های خط اول شکست خورده‌اند، به ویژه هنگامی که پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنین وجود داشته باشد. ایمنونوگلوبولین داخل وریدی در دوزهای ۰/۴ g/kg روزانه به مدت ۵ روز (دوز کلی ۲ g/kg) تجویز می‌شود. این دوز به صورت ماهانه تکرار شده و یا می‌تواند به صورت یک دوز منفرد ۱ g/kg هر ماه تجویز شود. این درمان برای بیمار گران تمام می‌شود (بیشتر از ۱۰/۰۰۰ دلار). در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شد،

(۲۰۱۷). Tincani و همکاران میزان بالاتری از ناتوانی‌های یادگیری را در این کودکان گزارش کردند. Simchen و همکاران (۲۰۰۹)، گزارش کردند که خطر سکنه مغزی پره‌ناتال، چهار برابر شده بود. در یک ثبت اسناد اروپایی بر روی ۱۴۱ نوزاد، تولد پیش از موعد در ۱۶ درصد؛ وزن پایین تولد، در ۱۷ درصد؛ و ناهنجاری‌های یادگیری بعدی در ۴ درصد کودکان مشاهده شد. هیچ موردی از ترومبوز نوزادی گزارش نشد (Motta, ۲۰۱۲). در مطالعه‌ای ۷ ساله بر روی ۳۶ بارداری در ۲۶ زن مبتلا به APS، سه مورد اختلال طیف اوتیسم گزارش شد که همگی با آنتی‌بادی‌های IgG ضد β_2 - گلیکوپروتئین - ۱ پایدار نوزادی در ارتباط بودند (Abisror, ۲۰۱۳).

آرتريت روماتويد

این بیماری التهابی مزمن از اختلال عملکرد ایمنی ناشی می‌شود. سلول‌های T التهابی سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که باعث ایجاد التهاب، پلی‌آرتريت، و نشانه‌های سیستمیک می‌شوند. شاخص اصلی این بیماری سبب‌بوی التهابی است که معمولاً مفاصل محیطی را گرفتار می‌کند. این بیماری بیشتر تمایل دارد که تخریب غضروفی، خوردگی‌های استخوانی و تغییر شکل در مفاصل ایجاد کند. دردی که با حرکت تشدید می‌شود و با تورم و تندرین همراه است. تظاهرات خارج مفصلی عبارتند از ندول‌های روماتوئید، واسکولیت، و علائم پلوری ریوی. سایر شکایات عبارتند از خستگی، بی‌اشتهایی، و افسردگی. معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا برای تشخیص آرتريت روماتوئید در جدول ۷-۵۹ نمایش داده شده است. امتیاز ۶ یا بیشتر برای تشخیص قطعی مورد نیاز است.

میزان شیوع این بیماری در دنیا ۰/۵ تا ۱ درصد است، زنان سه برابر مردان دچار آن می‌شوند و پیک نسبی بروز آن بین ۲۵ تا ۵۵ سالگی است (Shah, ۲۰۱۵). استعداد ژنتیکی در ابتلای به بیماری نقش دارد و وراثت در ۱۵ تا ۳۰ درصد موارد تخمین زده شده است (McInnes, ۲۰۱۱). مطالعات پهنای ژنوم بیش از ۳۰ لوکوس دخیل در پاتوژن آرتريت روماتوئید را شناسایی کرده‌اند. (Kurko', ۲۰۱۳). این بیماری با آلل‌های HLA-DR4 و HLA-DRB1 و MHC کلاس II ارتباط دارد (McInnes, ۲۰۱۱; Shah, ۲۰۱۵). بارداری می‌تواند نقش بازدارنده در برابر پیدایش آرتريت روماتوئید داشته باشد که ناشی از میکروکایمرسم ناشی

از IVK یا اسپرین با دوز کم و هپارین با وزن مولکولی پایین هیچ فایده‌ای نداشت (Tenti, ۲۰۱۶). و در یک مرور Cochrane در زمان مبتلا به از دست رفتن مکرر بارداری، هیچ بهبودی در میزان تولد زنده یافت نشد (Wong, ۲۰۱۴). پیش از استفاده گسترده از این درمان گران‌قیمت و طاقت‌فرسا می‌بایست گزینه‌های بالینی تصادفی انجام شوند.

در مبتلایان به APS، ممکن است سرکوب ایمنی با هیدروکسی کلروکین از طریق کاهش احتمال ترومبوز و بهبود پیامدهای بارداری مؤثر باشد (Mekinian, ۲۰۱۵; Sciascia, ۲۰۱۶). در درمان زنان مبتلا به SLE که آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید مثبت دارند، هیدروکسی کلروکین به صورت شایعی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

استاتین‌ها به خاطر اثرات محافظتی‌شان بر اندوتلیوم، در این بیماری مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در کارآزمایی‌های کوچک بر روی ۲۱ زن مبتلا به APS که مبتلا به محدودیت رشد جنینی یا پرماکلاپسی بودند، افزودن پراواستاتین به اسپرین با دوز کم و هپارین با وزن مولکولی پایین، موجب بهبود جریان خون جفت، شرایط پرماکلاپسی، و پیامدهای بارداری شد (Lefkou, ۲۰۱۶). به کارآزمایی‌های بزرگتری نیاز است.

تأثیر درمان

سقط جنین در زنان دارای آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید در صورت عدم درمان شایع است (Rai, ۱۹۹۵). نرخ سقط جنین راجعه حتی در صورت درمان ۲۰ تا ۳۰ درصد باقی می‌ماند (Branch, ۲۰۰۳; Empson, ۲۰۰۵; Ernest, ۲۰۱۱). پیامدهای بارداری ۷۵۰ زن مبتلا به APS اولیه که تحت درمان قرار گرفتند، در جدول ۶-۵۹ نمایش داده شده است (مطالعه PREGNANTS, Saccone, ۲۰۱۷). شرکت کنندگان با اسپرین دوز پایین و هپارین پروفیلاکتیک با وزن مولکولی پایین که در سه ماهه اول شروع شد، تحت درمان قرار گرفتند. از همه مهمتر، بعضی از زنان مبتلا به SLE و آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید، بدون درمان، پیامدهای بارداری طبیعی دارند. همچنین تأکید شده است که زنان با LAC مثبت و پیامدهای نامطلوب قبلی بارداری، بدون درمان، نوزادان زنده‌ای به دنیا آوردند.

مشابه سندرم لوپوس نوزادی، تا ۳۰ درصد نوزادان، آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید اکتسابی غیر فعال دارند، و بنابراین نگرانی‌هایی از نظر اثرات نوزادی نامطلوبشان وجود دارد (Nalli,

جدول ۶-۵۹. پیامدهای بارداری (%) در ۷۵۰ زنی که تحت درمان آنتی فسفولیپید قرار گرفتند (مطالعه PREGNANTS)

| پیامد | سه مورد مثبت (تعداد=۲۰) | دو مورد مثبت LAC منفی (تعداد=۹۰) | LAC به تنهایی (تعداد=۵۴) | ACA به تنهایی (تعداد=۴۵۸) | ضد B ₂ - گلیکوپروتئین (تعداد=۱۳۸) |
|--------------------------|----------------------------|--|-----------------------------|------------------------------|--|
| تولد زنده | ۳۰ | ۴۳ | ۸۰ | ۵۶ | ۴۸ |
| مردم زایی | ۴۵ | ۳۴ | ۷ | ۲۱ | ۳۰ |
| پره اکلاپسی ^a | ۵۵ | ۵۴ | ۱۱ | ۳۴ | ۴۸ |

ACA: آنتی بادی آنتی کاردیولیپین؛ LAC: لوپوس آنتی کوآگولان.
^a تنها مواردی که شدید نیستند.

علاوه بر این مصرف NSAIDها با سقط خودبه خودی زودرس، انقباض مجرا و هیپرتانسیون ریوی نوزادی مرتبط است. بنابراین در هنگام تصمیم گیری برای استفاده از این داروها باید هم منافع و هم مضرات آنها را در نظر داشت.

می توان علاوه بر NSAID از گلوکوکورتیکوئیدها نیز استفاده کرد. در ۲ سال اول بیماری فعال مصرف روزانه ۷/۵ میلی گرم پردنیزولون می تواند به میزان قابل توجهی خوردگی پیشرونده مفصل را کاهش دهد (Kirwan، ۱۹۹۵؛ Shah، ۲۰۱۵).

کالچ روماتولوژی آمریکا استفاده از داروهای ضد روماتوئید تعدیل کننده بیماری (DMARDs) را نیز توصیه می کند. این داروها قادرند از آسیب های مفصلی جلوگیری کرده و یا آن را کاهش دهند (Singh، ۲۰۱۶). متوترکسات و لفلوناماید تتراتوزن هستند (Briggs، ۲۰۱۵). استفاده از سولفاسالازین و هیدروکسی کلروکین در دوران بارداری بی خطر است (Partlett، ۲۰۱۱). این داروها در ترکیب با مهارکننده های COX-2 و دوز نسبتاً کم پردنیزون (۷/۵ تا ۲۰ میلی گرم روزانه) تنها درمان دارویی مورد نیاز در موارد شعله ور شدن بیماری هستند. Kuriya و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که یک چهارم زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید طی ۶ ماه پس از لقاح، از یک DMARD استفاده کردند. ۴ درصد از ۳۹۳ زن باردار مورد مطالعه در دوران بارداری تحت درمان با یک داروی گروه D یا X قرار داشتند. متوترکسات متداول ترین دارو در این بیماران بود (۲/۹ درصد).

DMARDهای بیولوژیک، درمان آرتریت روماتوئید را

از ناهمخوانی HLA در جنین است (Guthrie، ۲۰۱۰). به نظر می رسد کشیدن سیگار احتمال پیدایش آرتریت روماتوئید را در زنان زیاد می کند (Papadopoulos، ۲۰۰۵).

■ درمان

هدف از درمان تسکین درد، کاهش التهاب، حفاظت از ساختارهای مفصلی و حفظ عملکرد است. درمان های فیزیکی و مربوط به حرفه بیمار و نیز توصیه های درمانی به بیمار برای مراقبت های شخصی از اصول درمان است. تا مدتی پیش، آسپیرین و یا داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID) اجزای اصلی درمان علامتی را تشکیل می دادند، اگرچه این داروها پیشرفت بیماری را به تعویق نمی اندازند. براساس مطالعه Shah و St. Clair (۲۰۱۵)، متوترکسات داروی DMARD^۱ انتخابی است. NSAIDهای معمولی فعالیت غیراختصاصی داشته و هم بر روی سیکلواکسیژناز ۱ (آنزیمی که برای فعالیت طبیعی پلاکت ها ضرورت دارد) و هم بر روی سیکلواکسیژناز ۲ (آنزیمی که در پاسخ های سیستم ایمنی نقش دارد) اثر مهاری دارند. گاستریت و خونریزی حاد یکی از عوارض جانبی نامطلوب NSAIDهای معمولی است. برای پرهیز از ایجاد این عوارض از مهارکننده های اختصاصی COX-2 استفاده می شود. استفاده طولانی مدت از مهارکننده های COX-2 ممکن است باعث افزایش احتمال انفارکتوس قلبی، سکته و نارسایی قلبی شود (Patrono، ۲۰۱۶).

در مرور سیستماتیک انجام شده توسط Adams و همکاران (۲۰۱۲) نرخ بالاتری از ناهنجاری های قلبی را در نوزادانی که در سه ماهه اول با NSAIDها مواجه شده بودند گزارش کردند؛

1- Disease modifying antirheumatic drug

| جدول ۷-۵۹. معیارهای طبقه‌بندی آرتریت روماتوئید | | | |
|--|---|--------------------|--|
| امتیاز | کرایتیریا | فاکتور | |
| ۰ | یک مفصل بزرگ - شانه، آرنج، لگن، زانو، مچ پا | درگیری مفصلی | |
| ۱ | ۲-۱۰ مفصل بزرگ | | |
| ۲ | ۱-۳ مفصل کوچک - MCP، PIP، IP انگشت شست، MTP، مچ دست | | |
| ۳ | ۴-۱۰ مفصل کوچک | | |
| ۵ | ۱۰ > مفصل - حداقل یک مفصل کوچک | | |
| ۰ | RF منفی و ACPA منفی | تست‌های سروزیک | |
| ۲ | RF مثبت خفیف یا anti-CCP مثبت خفیف | | |
| ۳ | RF مثبت قوی یا anti-CCP مثبت قوی | | |
| ۰ | CRP و ESR طبیعی | واکنشگرهای فاز حاد | |
| ۱ | CRP یا ESR غیرطبیعی | | |
| ۰ | کمتر از ۶ هفته | طول مدت علائم | |
| ۱ | ۶ هفته یا بیشتر | | |

ACPA: آنتی‌بادی ضد پروتئین سیتروکلین؛ CCP: پپتیدهای سیتروکلین حلقوی؛ CRP: پروتئین واکنش دهنده C؛ ESR: سرعت رسوب اریتروسیت؛ IP: مفصل اینترفالانژال؛ MCP: مفصل متاکارپوفالانژال؛ MTP: مفصل متاتارسوفالانژال؛ PIP: مفصل اینترفالانژال پروگزیمال؛ RF: فاکتور روماتوئید. کرایتیریا با همکاری کالج روماتولوژی آمریکا و لیگ اروپایی مبارزه با روماتیسم تنظیم شده است. امتیاز ≤ 6 تشخیص را قطعی می‌کند.

■ بارداری و آرتریت روماتوئید

تا ۹۰ درصد از زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید در دوران بارداری شاهد بهتر شدن بیماری‌شان هستند (de Man, ۲۰۰۸). مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که علت این امر ممکن است تغییرات رخ داده در سلول‌های T تنظیمی باشد (Munoz-Suano, ۲۰۱۲). با این حال برخی از زنان در دوران بارداری دچار بیماری می‌شوند و در برخی بیماری در این دوران بدتر می‌شود (Nelson, ۱۹۹۷).

شعله‌ور شدن بیماری در دوران پس از زایمان نیز شایع است (Østensen, ۲۰۰۷). علت این امر می‌تواند تغییرات رخ داده در ایمنی ذاتی پس از زایمان باشد (Häupl, ۲۰۰۸b). براساس گزارش Barrett و همکارانش (۲۰۰۰a) در صورت شیر دادن به نوزاد احتمال شعله‌ور شدن بیماری بیشتر است. Barrett و همکارانش (۲۰۰۰b) طی یک مطالعه آینده‌نگر که در انگلستان انجام دادند ۱۴۰ زن باردار را وارد مطالعه کرده و آنها را ۱ و ۶ ماه پس از زایمان مورد بررسی قرار دادند. میزان فعالیت بیماری تنها به مقدار کمی کاهش یافته بود. تنها در ۱۶٪ از بیماران، بیماری

متحول ساخته‌اند. این داروها عبارتند از مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور - α (TNF- α) شامل اینفلیکسیماب، آدالیموماب، گلی‌موماب، سرتولیزوماب، و اتانرسپت (Shah, ۲۰۱۵). اما استفاده از آنها در دوران بارداری محدود است و مسائل مربوط به ایمنی جنین نگران‌کننده است (Makol, ۲۰۱۱؛ Ojeda-Urbe, ۲۰۱۳). در مطالعه Kuriya و همکاران (۲۰۱۱) که جلوتر بحث شد، ۱۳ درصد از ۳۹۳ زن باردار تحت درمان با یک DNARD بیولوژیک مهارکننده سیتوکین که عمده‌تاً اتانرسپت بود قرار داشتند. Berthelot و همکاران (۲۰۰۹) بیش از ۳۰۰ مورد گزارش شده را در بررسی خود یافتند و هیچ تأثیر سوئی بر جنین در اثر مواجهه با این دارو مشاهده نکردند. در یک مطالعه آینده‌نگر بر روی ۳۸ خانم، نتایج مشابهی یافت شد (Hoxha, ۲۰۱۷). در میان ۷۴ زنی که در طول بارداری تحت درمان با آدالیموماب قرار گرفتند، هیچ خطری شناسایی نشد (Burmester, ۲۰۱۷). همچنین در مورد اثرات بارداری آناکینرا (آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین - ۱) یا ریتوکسیماب (آنتاگونیست آنتی‌ژن CD20 سلول B) اطلاعات کمی موجود است.

پس از زایمان شایع بود. تغییر شکل مفاصل در این زنان شایع بوده و ۲۰-۱۵٪ از سزارین‌های انجام شده به علت تنگ شدن لگن و یا وجود پروتوژهای مفصلی بود. نتایج مطالعه دیگری که بر روی ۳۹ زن لهستانی دارای سابقه ابتلا به آرتریت روماتوئید جوانان انجام شد نیز با این مطالعه همخوانی دارد (Musiej-Nowakowska, ۱۹۹۹).

این آرتریت موجب پیامدهای بارداری نامطلوب معدودی می‌شود. خطر تولد پیش از موعد افزایش می‌یابد، اما تکامل بعدی جنین طبیعی است (Mohamed, ۲۰۱۶; Rom, ۲۰۱۴; Wallenius, ۲۰۱۴). در یک مطالعه کوهورت توسط Bharti (۲۰۱۵) شدت بیماری در اوایل بارداری، پیش‌بینی کننده وضع حمل پیش از موعد و محدودیت رشد جنینی بوده است. در مطالعه دیگری بر روی ۱۹۰ بارداری که از سه ماهه اول تا وضع حمل تحت پیگیری قرار گرفته بود، گزارش شد که بیمارانی که در سه ماهه اول امتیاز فعالیت بیماری پایینی دارند، با احتمال بیشتری، فعالیت بیماریشان در سه ماهه سوم کمتر است یا بهبودی را تجربه می‌کنند (Ince-Askan, ۲۰۱۷). Remaeus و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه‌ای بر روی ۱۸۰۷ تولد، افزایش بروز تولد بیش از موعد، محدودیت رشد جنینی، و پره‌اکلامپسی را گزارش کردند.

برای درمان زنان باردار علامتدار از آسپیرین و NSAIDها استفاده می‌شود اما در حین استفاده از این داروها نگرانی قابل توجهی از لحاظ تأثیرات سه ماهه اول، بروز اختلال در هموستاز، طولانی شدن دوره بارداری، بسته شدن پیش از موعد مجرای شریانی و پایدار ماندن گردش خون ریوی وجود خواهد داشت. در صورت نیاز می‌توان از دوز پایین کورتیکواستروئیدها نیز استفاده کرد. از ترکیبات طلا نیز در دوران بارداری استفاده شده است (Almarzouqi, ۲۰۰۷).

درمان‌های سرکوبگر ایمنی با استفاده از آزاتیوپرین، سیکلوفسفاماید و یا متوترکسات به صورت روتین در دوران بارداری مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. از میان این داروها تنها می‌توان از آزاتیوپرین در اوایل بارداری استفاده کرد زیرا بقیه آنها تراتوژن هستند (Briggs, ۲۰۱۵). همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد DMARDها شامل سولفاسالازین و هیدروکسی کلروکین جهت استفاده در دوران بارداری مورد قبول هستند. در صورتی که ستون فقرات گردنی درگیر باشد باید در طول بارداری به آن توجه ویژه داشت. نیمه دررفتگی شایع است و از

پسرفت کرده بود. در مجموع با اینکه فعالیت بیماری به‌طورکلی در دوران پس از بارداری تشدید نشده بود اما میانگین تعداد مفاصل دچار تورم به میزان قابل توجهی افزایش یافته بود.

براساس برخی مطالعات داشتن سابقه بارداری در زنانی که به تازگی دچار آرتریت روماتوئید شده‌اند اثر محافظتی دارد. Silman و همکارانش (۱۹۹۲) یک مطالعه مورد-شاهدی را بر روی ۸۸ زن مبتلا انجام دادند و دریافتند که اگر چه بارداری در درازمدت اثرات محافظت کننده داشته اما در عین حال احتمال شروع آرتریت روماتوئید طی سه ماهه اول پس از زایمان ۶ برابر افزایش یافته بود. براساس گزارش Pikwer و همکارانش (۲۰۰۹) خطر بروز آرتریت در زنانی که بیش از ۱۲ ماه به نوزاد خود شیر می‌داده‌اند به میزان قابل توجهی کاهش یافته بود.

به نظر می‌رسد هورمون‌های جنسی در تعدادی از فرایندهایی که در پاتوژنز آرتریت دخیل هستند (از قبیل تنظیم سیستم ایمنی و تعامل با سیستم سایتوکاین‌ها) نقش دارند (Häupl, ۲۰۰۸a,b). براساس گزارش Unger و همکارانش (۱۹۸۳) سطح سرمی آلفا-۲-گلیکوپروتئین مرتبط با بارداری با بهبود بیماری آرتریت روماتوئید ارتباط دارد. این مولکول خاصیت سرکوب ایمنی دارد. همچنین براساس گزارش Nelson و همکارانش (۱۹۹۳) ناهمخوانی آنتی‌ژن‌های HLA کلاس II میان مادر و جنین می‌تواند با بهتر شدن بیماری همراه باشد. این پژوهشگران این احتمال را مطرح کرده‌اند که پاسخ ایمنی مادر به آنتی‌ژن‌های HLA پدری ممکن است در فروکش کردن بیماری بر اثر بارداری نقش داشته باشد. علاوه بر مونوسیت‌ها ممکن است فعال شدن لنفوسیت‌های T نیز دیده شود (Förger, ۲۰۰۸).

■ آرتریت روماتوئید جوانان

آرتریت روماتوئید کودکان شامل گروهی از بیماری‌ها می‌شود که شایع‌ترین علت آرتریت مزمن را در کودکان تشکیل می‌دهند. این بیماری تا بزرگسالی همراه بیمار باقی خواهد ماند. Østensen (۱۹۹۱) پیامد نهایی بارداری را در ۷۶ مورد بارداری در ۵۱ زن نروژی دچار این بیماری مورد بررسی قرار داد و دریافت که بارداری هیچگونه تأثیر بر روی تظاهرات بیماری ندارد اما فعالیت بیماری در دوران بارداری به حالت خاموش در آمده و یا در صورت خاموش بودن در همان حال باقی مانده است. همانند آرتریت روماتوئید در اینجا نیز شعله‌ور شدن بیماری در دوران

مری ایجاد می‌شود (Varga, ۲۰۱۵). فیروز بهایی ریه به همراه تغییرات عروقی می‌تواند باعث ایجاد هیپرتانسیون ریوی شود (در ۱۵ درصد بیماران). آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای در ۹۵٪ بیماران یافت می‌شود و معمولاً عملکرد سیستم ایمنی مختل نیست.

علائم شایع عبارت‌اند از فنومن رینود (ایسکمی متناوب انگشتان بر اثر سرما) در ۹۵٪ موارد و تورم اندام‌های انتهایی و صورت. نیمی از بیماران نشانه‌های درگیری مری از قبیل احساس پُری و سوزش در اپیگاستر را دارند. درگیری ریه شایع بوده و باعث دیس‌پنه می‌شود. میزان بقای تجمعی ۱۰ ساله در افراد مبتلا به فیروز ریوی ۷۰٪ است و هیپرتانسیون شریان ریه علت اصلی مرگ است (Jouen, ۲۰۱۰; Varga, ۲۰۱۵). بیماری در زنان دچار بیماری پوستی محدود از جمله آنهایی که دچار سندرم CREST^۱ هستند (کلسینوز، پدیده رینود، درگیری مری، اسکلروداکتیلی و تلاترکتازی) خفیف‌تر است.

سندرم همپوشانی^۲ به حالتی گفته می‌شود که در آن اسکلروز سیستمیک با نشانه‌های سایر بیماری‌ها یا بافت همبند همراه است. بیماری مختلط بافت همبند به سندرمی اطلاق می‌شود که در آن نشانه‌های لوپوس، اسکلروز سیستمیک، پلی‌میوزیت، آرتریت روماتوئید و تیر بالایی آنتی‌بادی‌های ضد RNP همگی با هم دیده می‌شوند (جنول ۱-۵۹). به این اختلال بیماری تمایز نیافته بافت همبندی نیز اطلاق می‌شود (Spinillo, ۲۰۰۸).

اسکلروز سیستمیک قابل درمان نیست یا این حال سعی در درمان ارگان‌های انتهایی درگیر می‌تواند منجر به تسکین علائم و بهبود عملکرد شود. درگیری کلیه و پرفشاری خون شایع‌هستد و مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) علی‌رغم تراژونیسته شناخته شده‌شان جهت کنترل فشارخون الزامی‌اند. بحران کلیوی اسکلروderمی در حدود یک چهارم این بیماران دیده می‌شود و مشخصه آن واسکولوپاتی اُلیتراتیو شریان‌های کورتکس کلیه است که منجر به نارسایی کلیه و هیپرتانسیون بدخیم می‌شود. بیماری بینایی تحدیدی ریه نیز شایع بوده و می‌تواند حیات بیمار را به خطر بیندازد. هیپرتانسیون ریه با بوستان یا سیلدنافیل تحت درمان قرار می‌گیرد (فصل ۴۹).

بیماری تنوری از آنجایی که بارداری باعث شل‌شدگی مفاصل می‌شود به نظر می‌رسد حداقل در تنوری زمینه را برای بروز نیمه در رفتگی نیز مستعد کند. علاوه بر این در صورت اعمال بیهوشی و انجام لوله گذاری باید به وضعیت خاص بیمار توجه داشت.

بعد از بارداری در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید یا فرم حاد این بیماری، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی ترکیبی یک انتخاب منطقی به نظر می‌رسد چرا که این داروها هم کارآمد هستند و هم این احتمال وجود دارد که باعث بهتر شدن آرتریت روماتوئید شوند (Farr, ۲۰۱۰). در عین حال تمامی روش‌های پیشگیری، مناسب هستند.

اسکلروز سیستمیک (اسکلروderمی)

اسکلروderمی یک بیماری چند سیستمی مزمن با علت ناشناخته است که مشخصات آن عبارت‌اند از آسیب عروق کوچک، فعال شدن سیستمی ایمنی که منجر به ایجاد التهاب می‌شود و رسوب بیش از حد کلاژن در پوست و در اغلب موارد در ریه‌ها، قلب، مجاری گوارشی و کلیه‌ها. این بیماری بیماری ناشیایی بوده و زنان را سه برابر مردان گرفتار می‌کند و به‌طور تیپیک در سنین ۵۰-۳۰ سال دیده می‌شود (Meier, ۲۰۱۲; Varga, ۲۰۱۵).

شیوع بیشتر اسکلروderمی در زنان و زیاده‌تر شدن میزان بروز آن به دنبال زایمان این فرضیه را که میکروکایمرسم ممکن است در پاتوژنز این بیماری نقش داشته باشد بیشتر تقویت می‌کند (Lambert, ۲۰۱۰). Artlett و همکارانش (۱۹۹۸) در مطالعه خود موفق به شناسایی DNA کروموزومی Y در تقریباً نیمی از زنان مبتلا به اسکلروز سیستمیک شدند، در حالی که این میزان در گروه کنترل تنها ۴٪ بود. Rak و همکارانش (۲۰۰۹b) در مطالعه خود دریافتند که میکروکایمرسم مذکر در سلول‌های منونوکلئار خون محیطی در زنان دچار بیماری محدود بسیار شایع‌تر از زنان دچار بیماری منتشر است (۲۰٪ در برابر ۵٪).

■ سیر بالینی

مشخصه اصلی این بیماری تولید بیش از حد کلاژن طبیعی است. خوش‌خیم‌ترین شکل بیماری که اسکلروز سیستمیک پوستی محدود نام دارد پیشرفت کندی دارد. در اسکلروز سیستمیک پوستی منتشر، بیماری به سرعت پیشرفت می‌کند و به دنبال فیروز پوستی فیروز مجاری گوارشی به ویژه قسمت دیستال

1- Calcinosis, Raynaud Phenomenon, Esophageal involvement, Sclerodactyly, Telangiectasia

2- Overlap syndrome

■ اسکروز سیستمیک و بارداری

شیوع این بیماری در حدود ۱ مورد در هر ۲۲۰۰۰ بارداری می‌باشد (Chakravarty, ۲۰۰۸). در صورتی که عملکرد پایه در این زنان خوب باشد معمولاً در دوران بارداری نیز وضعیت پایداری خواهند داشت. چنان‌که انتظار می‌رود دیس‌فازی و ازوفازیت ریفلاکسی در دوران بارداری تشدید می‌شوند (Steen, ۱۹۹۹). علت دیس‌فازی کاهش تحرک مری بر اثر اختلال عملکرد عصبی-عضلانی است. با استفاده از مانومتری می‌توان مشاهده کرد که امواج پریستالتیک در دو سوم تحتانی ریه از بین رفته‌اند و یا قدرت آنها کاهش پیدا کرده است. در فصل ۵۴ در مورد درمان علامتی ریفلاکس صحبت شده است.

در زنانی که نارسایی کلیه و هیپرتانسیون بدخیم دارند احتمال سوار شدن پره‌اکلامپسی بیشتر است. در صورتی که بیماری قلبی یا کلیوی به سرعت در حال بدتر شدن باشد باید ختم بارداری را مدّ نظر داشت. چنان‌که گفته شد بحران کلیوی حیات بیمار را به خطر می‌اندازد و برای درمان آن باید از مهارکننده‌های ACE استفاده کرد. پس از زایمان بحران کلیوی بهبود نخواهد یافت (Gayed, ۲۰۰۷). در صورت وجود هیپرتانسیون ریوی، باردار شدن توصیه نمی‌شود.

بیماران می‌توانند زایمان واژینال داشته باشند مگر اینکه ضخیم شدن بافت‌های نرم باعث دیستوشی شده و انجام سزارین را ضروری کند. از آنجایی که این بیماران نمی‌توانند دهانشان را به خوبی باز کنند لوله‌گذاری داخل نای به منظور انجام بیهوشی عمومی باید با ملاحظات ویژه همراه باشد (Sobanski, ۲۰۱۶). به علت اختلال عملکرد مری احتمال آسپیراسیون زیاد است و انجام بی‌حسی اپیدورال ترجیح داده می‌شود. به منظور بهبود جریان خون مختل ناشی از پدیده ریونود، گرم کردن اتاق وضع حمل و مایعات داخل وریدی، و استفاده از پتوهای اضافه، و جوراب و دستکش توصیه می‌شوند (Sobanski, ۲۰۱۶).

پیامدهای مادری و جنینی بستگی به شدت بیماری دارد. نتایجی که Steen و همکارانش (۱۹۸۹، ۱۹۹۹) مطالعه خود را بر روی ۲۱۴ زن که ۴۵٪ آنها دچار بیماری منتشر بودند انجام دادند. عمده‌ترین عارضه بحران کلیوی بود که در سه زن دیده شد. تعداد زایمان‌های پیش از موعد نیز افزایش یافته بود. همچنین براساس گزارش Chung و همکاران (۲۰۰۶) میزان زایمان‌های پیش از موعد، محدودیت رشد جنین و مرگ‌ومیر پری‌ناتال در

این‌گونه بیماران افزایش یافته بود. در یک مطالعه چند مرکزی بر روی ۱۰۹ بارداری در ۲۵ مرکز، نرخ بالاتری از زایمان پیش از موعد، محدودیت رشد جنین و نوزادان با وزن بسیار پایین هنگام تولد گزارش شده است (Taraboreli, ۲۰۱۲). این اختلالات احتمالاً ناشی از آنومالی‌های جفتی از جمله واسکولوپاتی دسیدوا، آتروز حاد و انفارکتوس هستند (Sobanski, ۲۰۱۶).

اسکروزدرمی ممکن است با کاهش قدرت باروری همراه باشد (Bernatsky, ۲۰۰۸؛ Lambe, ۲۰۰۴). برای بیمارانی که نمی‌خواهند باردار شوند چندین روش برگشت‌پذیر پیشگیری از بارداری وجود دارد. با این حال احتمالاً بهتر آن است که از روش‌های هورمونی به ویژه داروهای ضدخوراکی ترکیبی، به خصوص در موارد درگیری ریوی، قلبی و یا کلیوی استفاده نشود. از آنجایی که اسکروز سیستمیک سیر پیشرونده و اغلب برگشت‌ناپذیری دارد باید عقیم‌سازی دائمی بیمار را نیز مدّ داشت.

سندرم‌های واسکولیت

التهاب و آسیب عروق ممکن است اولیه بوده و یا به دنبال سایر بیماری‌ها ایجاد شوند. به نظر می‌رسد اغلب این آسیب‌ها ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی باشد (Langford, ۲۰۱۵). علل اصلی این سندرم‌ها عبارت‌اند از پلی‌آرتریت ندوزا، گرانولوماتوز وگنر، سندرم چرچ اشتراوس، آرتریت سلول غول‌پیکر یا آرتریت تمپورال، آرتریت تاکایاسو، پورپورای هنوخ شوئن‌لاین، سندرم بهجت و آرتریت پوستی یا آرتریت افزایش حساسیت (Goodman, ۲۰۱۴). واسکولیت‌های عروق کوچک مانند گرانولوماتوز همراه با پلی‌آرتریت و گرانولوماتوز آنوزونوفیلی همراه با پلی‌آرتریت آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین‌های موجود در گرانول‌های سیتوپلاسمیک لکوسیت (آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل یا ANCA) وجود دارد (Pagnoux, ۲۰۱۶).

■ پلی‌آرتریت ندوزا

این نوع واسکولیت نکروزان شریان‌های با اندازه کوچک و متوسط از نظر بالینی با میالژی، نوروپاتی، اختلالات گوارشی، هیپرتانسیون و بیماری کلیوی مشخص می‌شود (Goodman, ۲۰۱۴). حدود یک سوم از بیماران در خون خود آنتی‌ژن هپاتیت B* دارند (Langford, ۲۰۱۵). علایم بیماری، غیراختصاصی و

آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و ایمونوگلوبین داخل وریدی نیز استفاده کرد. جهت درمان بیماری شدید در اواخر سه ماهه دوم یا سه ماهه سوم بارداری، سیکلوفسفامید و پردنیزولون ترکیب مناسبی به نظر می‌رسد.

■ آرتريت تاكاياسو

این سندرم که به نام بیماری بدون نبض نیز شناخته می‌شود نوعی آرتريت التهابی مزمن است که عروق بزرگ را گرفتار می‌کند (Goodman, ۲۰۱۴). برخلاف آرتريت تمپورال که تقریباً منحصراً پس از ۵۵ سالگی دیده می‌شود آرتريت تاكاياسو تقریباً در تمامی موارد پیش از ۴۰ سالگی بروز می‌کند. در این بیماری آنژیوگرافی آنورت فوقانی و شاخه‌های اصلی آن غیرطبیعی است و لذا بیمار دچار اختلال عروقی در اندام فوقانی است. مرگ در این بیماری معمولاً ناشی از نارسایی احتقانی قلب و یا مشکلات عروق مغز است. قبل از شدت یافتن اختلالات عروقی می‌توان از CT اسکن یا MRI برای شناسایی بیماری استفاده کرد. تجویز کورتیکواستروئید ممکن است باعث بهبود علائم شود با این حال باعث درمان قطعی بیماری نخواهد شد. جراحی بای‌پس و یا آنژیوپلاستی ممکن است باعث بهبود بقای بیمار شود.

هیپرتانسیون رنوواسکولار شدید، درگیری قلب و هیپرتانسیون ریوی، پیش‌آگهی بارداری را بدتر می‌کنند (Singh, ۲۰۱۵). هیپرتانسیون نسبتاً شایع است و می‌بایست با دقت کنترل شود. فشارخون در اندام‌های تحتانی اندازه‌گیری می‌شود. به طور کلی پیش‌آگهی بارداری خوب است (Johnston, ۲۰۰۲). در مطالعه بر روی ۵۸ زن باردار مبتلا به آرتريت تاكاياسو، افزایش خطر هیپرتانسیون مرتبط با بارداری و پره‌اکلامپسی دیده شده اما پیامدهای مادری و جنینی در کل مطلوب بود (Gudbrandsson, ۲۰۱۷). در مطالعه‌ای بر روی ۵۲ بیمار، پیامدهای مامایی قبل و بعد از تشخیص مقایسه شد، و میزان بالاتری از عوارض مامایی بعد از تشخیص گزارش شد. این عوارض شامل پره‌اکلامپسی، تولد پره‌ترم، و محدودیت رشد جنینی یا مرگ جنینی است (Comarmond, ۲۰۱۵). در صورت درگیری آنورت شکمی، پیامدهای بارداری فاجعه‌بار هستند (Sharma, ۲۰۰۰). بهتر است زایمان واژینال انجام شود و بی‌حسی اپیدورال برای لیبر و زایمان پیشنهاد می‌شود (Langford, ۲۰۰۲).

مهم هستند. در بیش از نیمی از بیماران تب، کاهش وزن و احساس ناخوشی دیده می‌شود. نارسایی کلیه، افزایش فشارخون و آرترلژی شایع است. برای تشخیص، انجام نمونه‌برداری لازم است و درمان عبارت است از دوز بالای پردنیزولون به علاوه سیکلوفسفامید. واسکولیت ناشی از آنتی‌ژنمی هیپاتیت B به درمان با داروهای آنتی‌ویرال، گلوکوکورتیکوئیدها و تعویض پلاسما پاسخ می‌دهد (فصل ۵۵ را ببینید).

تنها در تعداد کمی از موارد پلی‌آرتريت ندوزا، ارتباط بیماری با بارداری ثابت شده است. Owen و همکاران (۱۹۸۹) در مطالعه خود به بررسی سیر بیماری در ۱۲ زن باردار پرداخته‌اند. در ۷ زن پلی‌آرتريت نخستین بار در دوران بارداری خود را نشان داده بود و تا هفته ششم پس از زایمان به سرعت به سمت وخیم شدن بیش رفته بود. در ۶ زن از این ۷ زن تشخیص هنگامی داده شد که بیمار تحت کالبد شکافی قرار گرفت. در ۴ زن بارداری ادامه پیدا کرد که در یک مورد منجر به مرده‌زایی شد و در سه مورد با موفقیت پایان یافت.

■ گرانولوماتوز به همراه پلی‌آرتريت

این بیماری که قبلاً گرانولوماتوز و گنر نامیده می‌شد، نوعی واسکولیت گرانولوماتوز نکرروزان مجاری هوایی فوقانی و تحتانی و کلیه‌ها است (Pagnoux, ۲۰۱۶). اختلالات شایع عبارت‌اند از سینوزیت و درگیری بینی (۹۰٪)، ندول‌ها کاوتید و یا ارتشاحات ریوی (۸۵٪)، گلمرولونفریت (۷۵٪) و درگیری اسکلتی-عضلانی (۶۵٪) (Sneller, ۱۹۹۵). حداقل ۹۰ درصد بیماران پلی‌آرتريت دارند (Langford, ۲۰۱۵). این بیماری، بیماری ناشیایی است و معمولاً بعد از ۵۰ سالگی بروز می‌کند. Koukoura و همکاران (۲۰۰۸) ۳۶ مورد گزارش شده در ارتباط با بارداری را بررسی کردند. در یک گزارش دیگر، یک زن مبتلا به گرانولوماتوز و گنر در هفته ۳۲ بارداری دچار میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک و اختلال کلیوی می‌شود. یک زن دیگر دچار پنومونیت شد، با این حال به نظر نمی‌رسید بارداری بر روی فعالیت بیماری تأثیری داشته باشد (Pagnoux, ۲۰۱۱). از آنجایی که در یک چهارم بیماران تنگی ساب گلوٹیک رخ می‌دهد می‌بایست طی بارداری با تیم بیهوشی مشاوره انجام شود (Engel, ۲۰۱۱).

کورتیکواستروئیدها درمان استاندارد هستند، اما می‌توان از

■ سایر واسکولیت‌ها

واسکولیت مرتبط با پورپورای هنوخ شوئن لاین پس از دوران کودکی ناشایع است. Tayabali و همکاران (۲۰۱۲)، ۲۰ بارداری همراه با این واسکولیت را مورد بررسی قرار دادند و ضایعات جلدی را در سه چهارم آنها توصیف کردند. تقریباً نیمی از آنها آرترالژی داشتند. Gungor و همکاران (۲۰۱۴) ۲۹۸ بارداری را در ۹۴ زن مبتلا به بیماری بهجت بررسی کرده و در مقایسه با گروه شاهد سالم، میزان بالاتری از سقط و نوزادان کوچک‌تری داشتند. گرانولوماتوز اتوزینولیک که قبلاً واسکولیت چرچ - اشتراس نامیده می‌شد، در بارداری نادر است (Jennette, Hot, ۲۰۱۳). Hot و همکاران (۲۰۰۷)، زن بارداری را گزارش کردند که به درمان IVIG پاسخ داد. Corradi و همکاران (۲۰۰۹) زن ۳۵ ساله مبتلایی را در هنگام ترم توصیف کردند که واسکولیت نکروزان، قلبش را درگیر کرده بود، و نهایتاً تحت پیوند قلبی قرار گرفت. Edward (۲۰۱۵) زنی را گزارش کرد که در هر دو بارداریش دچار عود این واسکولیت بعد از زایمان شد.

میوپاتی‌های التهابی

این اختلالات بزرگ‌ترین گروه علل ضعف اکتسابی و بالقوه قابل درمان عضلات اسکلتی هستند. با این حال شیوع این بیماری‌ها ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نفر است (Dalakas, ۲۰۱۲). سه گروه اصلی وجود دارد: پلی‌میوزیت، درماتومیوزیت و میوزیت انکلوزیون بادی که همگی با ضعف عضلانی پیش‌رونده و نامتقارن تظاهر می‌کنند. این اختلالات ارتباط متغیری با اختلالات هم‌بندی، بدخیمی، داروها، بیماری‌های سیستمیک خودایمنی مثل بیماری کرون و عفونت‌های ویروسی، باکتریایی و انگلی دارند.

پلی‌میوزیت یک میوپاتی التهابی تحت حاد است که در بسیاری از موارد با یکی از بیماری‌های خودایمنی بافت همبند همراه است. درماتومیوزیت به صورت بثورات کاملاً خاصی تظاهر می‌یابد که قبل از ضعف عضلانی و یا همزمان با آن دیده می‌شود. یافته‌های آزمایشگاهی عبارت‌اند از افزایش سطح سرمی آنزیم‌های عضلانی و غیرطبیعی بودن الکترومیوگرام. نمونه‌برداری می‌تواند تشخیص را قطعی کند. در نمونه بافتی می‌توان ارتشاح التهابی در اطراف عروق و پری‌میزیوم، واسکولیت و دژنراسیون الیاف عضلانی را مشاهده کرد. این بیماری معمولاً به صورت منفرد دیده می‌شود، اما در عین حال

می‌تواند با اسکرودرمی و یا بیماری‌های مختلط بافت همبند همراه باشد.

اغلب فرضیات موجود معتقدند که این سندرم‌ها ناشی از عفونت‌های ویروسی، اختلالات خودایمنی و یا هر دوی اینها هستند. نکته مهم این است که تقریباً ۱۵ درصد بزرگسالان مبتلا به درماتومیوزیت به یک تومور بدخیم نیز مبتلا هستند. زمان بروز میوزیت و تومور دو بیماری ممکن است سال‌ها با هم فاصله داشته باشد. شایع‌ترین محل‌های کانسر در این حالت عبارت‌اند از پستان، ریه، معده و تخمدان. بیماری معمولاً به درمان با دوز بالای کورتیکواستروئید، داروهای سرکوبگر ایمنی مانند آزاتیوپرین یا متوترکسات و یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی پاسخ می‌دهد (Dalakas, ۲۰۱۲; Linardaki, ۲۰۱۱).

تجرباتی که در زمینه این بیماری‌ها در بارداری وجود دارد اغلب از مطالعات چند موردی و یا مطالعات مروری به دست آمده است. Chen و همکاران (۲۰۱۵)، در یک مطالعه کوهورت تولد بر پایه جمعیت، ۱۷ زن مبتلا به پلی‌میوزیت / درماتومیوزیت را یافتند. میزان هیپرتانسیون (۲۳ درصد)، خونریزی قبل از زیمان (۱۱ درصد)، وضع حمل سزارین (۸۸ درصد)، و تولد پیش از موعد (۳۵ درصد) در این زنان بالاتر گزارش شد. در مطالعه دیگری بر روی ۶۰ زن مبتلا به درماتومیوزیت و ۳۸ زن مبتلا به پلی‌آنزیت، گزارش شد که در ۸۰ درصد موارد، بارداری هیچ اثر نامطلوبی بر بیماری‌شان نداشت. در سایر مطالعات نیز نتایج مشابهی گزارش شد (Missumi, ۲۰۱۵; Pinal-Fernandez, ۲۰۱۴). Rosenzweig و همکاران (۱۹۸۹) ۲۴ پیامد بارداری را در ۱۸ زن مبتلا به بیماری اولیه مورد بررسی قرار دارند. در این میان، یک چهارم افراد در سه ماهه دوم یا سوم، دچار تشدید بیماری می‌شدند. در ۱۲ نفری که بیماری‌شان برای اولین بار در طول بارداری بروز پیدا کرد، نیمی از ۸ بارداری منجر به مرگ پری‌ناتال شده، و یک زن بعد از زایمان فوت کرد. Doria و همکارانش (۲۰۰۴) در مطالعه مروری خود به این نتیجه رسیدند که پیامدهای بارداری بستگی به فعالیت بیماری دارد و مواردی از بیماری که تازه شروع شده‌اند خاصیت تهاجمی دارند.

اختلالات ارثی بافت همبند

جهش‌های ارثی متعددی در ژن‌هایی که پروتئین‌های ساختاری

افزایش خاصیت کشسانی پوست است. در اشکال شدیدتر شریان‌های بیمار قویاً مستعد پاره شدن هستند که می‌تواند منجر به سکنه یا خونریزی شود. پارگی کولون یا رحم نیز مشاهده شده است. برحسب اینکه پوست، مفاصل یا سایر بافت‌ها درگیر باشند انواع مختلفی از بیماری وجود دارد. الگوی وراثتی بیماری می‌تواند اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب یا وابسته به X باشد (Solomons, ۲۰۱۳). مجموع شیوع انواع گوناگون این بیماری، ۱ در ۵۰۰۰ تولد است (Prockop, ۲۰۱۲). انواع I و II و III بیماری الگوی اتوزومی غالب داشته و هر کدام در حدود ۳۰٪ از موارد بیماری را تشکیل می‌دهند. نوع IV بیماری ناشایع است اما می‌تواند زمینه را برای بروز زایمان پیش از موعد، پارگی عروق بزرگ مادر، خونریزی پس از زایمان و پارگی رحم مساعد کند (Pepin, ۲۰۰۰). در اغلب موارد، علت مولکولی زمینه‌ای، نقص در کلاژن یا پروکلاژن است.

در مجموع میزان شیوع پارگی پیش از موعد پرده‌ها، زایمان پیش از موعد و خونریزی‌های قبل و بعد از زایمان در زنان مبتلا به سندرم اهلرز-داملوس بیشتر است (Volkov, ۲۰۰۶). با این حال، در یک مطالعه کوهورت که اخیراً بر روی ۳۱۴ زن مبتلا انجام شد، هیچ‌گونه افزایش خطر پیامدهای نامطلوب بارداری مانند تولد پیش از موعد وجود نداشت (Sundelin, ۲۰۱۷). موارد متعددی از پارگی خودبه‌خودی رحم گزارش شده‌اند (Rudd, ۱۹۸۳). به علت شکننده بودن بافت‌ها ترمیم اپیزیوتومی و زایمان سزارین در این بیماران دشوار است. Hurst و همکاران (۲۰۱۴) مطالعه‌ای را بر روی ۱۷۶۹ فرد مبتلا در مؤسسه ملی اهلرز داملوس انجام داده و میزان تولد پیش از موعد را ۲۵ درصد، و میزان ناباروری را ۴۴ درصد گزارش کردند. Esaka و همکارانش (۲۰۰۹) موردی را گزارش کرده‌اند که در آن پارگی خودبه‌خودی شریان ایلایک راست باعث مرگ مادر و جنین شده بود. Bar-Yosef و همکارانش (۲۰۰۸) نیز موردی را گزارش کرده‌اند که در آن نوزاد مبتلا به سندرم اهلرز-داملوس نوع VIIc با شکستگی‌های مجمله‌ای متعدد مادرزادی و خونریزی داخل مجمله متولد شده بود.

■ استئوزنز ایمپر فکتا

شیوع استئوزنز ایمپر فکتای نوع I، ۱ در ۲۰/۰۰۰ تولد و نوع II ۱ در ۶۰/۰۰۰ تولد است. این اختلال با توده بسیار کم استخوان که سبب ایجاد استخوان‌های شکننده می‌شود مشخص می‌گردد.

استخوان، پوست، غضروف، عروق خونی و غشاهای پایه را کد می‌کند رخ می‌دهند. علی‌رغم اینکه بافت‌های همبندی شامل ماکرومولکول‌های پیچیده متعددی نظیر الاستین و بیش از ۳۰ پروتئوگلیکان هستند، اما متداول‌ترین اجزای تشکیل‌دهنده کلاژن‌های فیبریلار نوع I، II و III هستند. جهش‌های متعددی که برخی به صورت مغلوب و برخی به صورت غالب به اثر می‌رسند، سبب بروز سندرم بالینی شامل سندرم مارفان و اهلرز-داملوس، استئوزنز ایمپر فکتا، کندرو دیس پلازی و اپیدرمولیز بولا می‌شوند. یکی از نگرانی‌ها در دوران بارداری، تمایل این اختلالات در ایجاد آنوریسم‌های آئورت است (Schoenhoff, ۲۰۱۳).

■ سندرم مارفان

سندرم مارفان یکی از اختلالات شایع بافت همبند است که توارث اتوزومی غالب داشته و شیوع آن ۱ مورد در ۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰ مورد است (Prockop, ۲۰۱۵). شیوع این بیماری در هر دو جنس یکسان است. این سندرم ناشی از فیبریلین غیر طبیعی است که یکی از اجزای تشکیل‌دهنده الاستین است و در نتیجه یکی از چندین جهش متفاوت در ژن *FBNI* ایجاد می‌شود (Biggin, ۲۰۰۴). ژن *FBNI* که بر روی کروموزوم ۱۵q۲۱ قرار گرفته است، میزان جهش زیادی دارد و موارد زیادی از بیماری خفیف و بدون علامت وجود دارد. ۵۰ درصد احتمال دارد که بیماری به فرزندان انتقال یابد، با این حال، به علت عدم وجود ارتباط واضح ژنوتیپ - فنوتیپ و تنوع بالینی زیاد، توانایی پیش‌بینی شدت بیماری در فرزندان محدود است. در حال حاضر تشخیص پره‌ناتال و قبل از لانه‌گزینی، به ۸۰ درصد مواردی که در آنها جهش ژن *FBNI* شناخته شده است، محدود شده است (Smok, ۲۰۱۴).

در بیماری شدید، لامینا الاستیکا که در لایه مدیای آئورت قرار دارد دژنره می‌شود. این ضعف دیواره، آئورت را مستعد اتساع و یا آنوریسم دسیکان می‌کند که به نظر می‌رسد شیوع‌شان در دوران بارداری بیشتر باشد (Curry, ۲۰۱۴; Roman, ۲۰۱۶). در مورد سندرم مارفان در دوران بارداری به تفصیل در فصل ۴۹ صحبت شده است.

■ سندرم اهلرز-داملوس

مشخصه این بیماری طیفی از تغییرات در بافت همبند، از جمله

- Ahmed K, Darakhshan A, Au E, et al: Postpartum spontaneous colonic perforation due to antiphospholipid syndrome. *World J Gastroenterol* 15(4):502, 2009
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69(9):1580, 2010
- Alijotas-Reig J: Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 22(1):6, 2013
- Almarzouqi M, Scarsbrook D, Klinkhoff A: Gold therapy in women planning pregnancy: outcomes in one center. *J Rheumatol* 34:1827, 2007
- Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA: Tissue factor in antiphospholipid syndrome: shifting the focus from coagulation to endothelium. *Rheumatology* 42:1029, 2003
- Amengual O, Fujita D, Otta E, et al: Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus* 24(11):1135, 2015
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132, December 2012, Reaffirmed 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145, July 2014, Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Advisory on low-dose aspirin and prevention of preeclampsia: updated recommendations. July 11, 2016b
- Andreoli M, Nalli FC, Reggia R, et al: Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 38:1197, 2012
- Arbuckle MF, McClain MT, Rubenstein MV, et al: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349:1526, 2003
- Artlett CM, Smith B, Jimenez SA: Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 338:1186, 1998
- Avalos I, Tsokos GC: The role of complement in the antiphospholipid syndrome-associated pathology. *Clin Rev Allergy Immunol* 34(2-3):141, 2009
- Bar-Yosef O, Polak-Charcon S, Hoffman C, et al: Multiple congenital skull fractures as a presentation of Ehlers-Danlos syndrome type VIIC. *Am J Med Genet A* 146A:3054, 2008
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, et al: Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 43:1010, 2000a
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, et al: Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 42:1219, 2000b
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 141(2 Suppl):e691S, 2012
- Bernatsky S, Hudson M, Pope J, et al: Assessment of reproductive history in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 59:1661, 2008
- Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al: Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 76(1):28, 2009
- Bertias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis* 67(2):195, 2008
- Bharti B, Lindsay SP, Wingard DL, et al: Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol* 42:1376, 2015
- Biggin A, Holman K, Brett M, et al: Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan syndrome or a related fibrillinopathy. *Hum Mutat* 23:99, 2004
- Binder WD, Traum AZ, Makar RS, et al: Case 37-2010: a 16-year-old girl with confusion, anemia, and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 363(24):2352, 2010
- Borden M, Parke A: Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *Drug Saf* 24:1055, 2001
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C: Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 21(12):1271, 2012
- Branch DW, Gibson M, Silver RM: Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 363:18, 2010
- Branch DW, Khamashta M: Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 101:1333, 2003
- Briggs GG, Freeman RK: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015
- Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, et al: Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76(2):414, 2017

بیماران مبتلا اغلب اسکولرای آبی رنگ، کاهش شنوایی، سابقه شکستگی‌های استخوانی متعدد و اختلالات دندان‌دانی دارند. هفت زیرگروه از این بیماری وجود دارند که از بیماری بالینی شدید تا خفیف متفاوتند (Van Dijk, ۲۰۱۰). وراثت ژنتیکی این زیرگروه‌ها متفاوت است و شامل الگوهای اتوزومال غالب، اتوزومال مغلوب و اسپورادیک (تک‌گیر) است. نوع I بیماری خفیف‌ترین شکل است، و ناشی از جهش تیبیک در ژن COL1A1 است (Sykes, ۱۹۹۰). در حالی که نوع II به طور تیبیک سبب مرگ جنین در رحم می‌شود (Prockop, ۲۰۱۵).

زنان مبتلا به استئوزنر ایمپرکتا به خصوص نوع I، می‌توانند بارداری‌های موفقیت‌آمیزی داشته باشند. با این حال، خطرات متعددی نظیر شکستگی، عوارض مرتبط با اسکولیوز و بیماری تحدیدی ریه، میکروگناتی، دندان‌های شکننده، ناپایداری ستون فقرات گردنی، پارگی رحم و عدم تناسب سفالوپلویک در بارداری وجود دارند. در کوهورت گذشته‌نگری بر روی ۲۹۵ زن مبتلا به استئوزنر ایمپرکتا، احتمال خونریزی قبل از زایمان، دکولمان، محدودیت رشد جنینی، ناهنجاری‌های مادرزادی، و تولد پیش از موعد بیشتر گزارش شد (Ruiter-Ligeti, ۲۰۱۶). هم‌چنین ممکن است این زنان به پرکاری تیروئید و بیماری دریچه‌ای قلب مبتلا باشند. باردار شدن زنانی که سابقه ۲۰ تا ۳۰ نوبت شکستگی استخوانی را دارند، غیرمعمول نیست. اکثر زنان مبتلا به این اختلال استخوانی به جز درمان شکستگی‌ها و درنظر گرفتن بی‌فسفونات‌ها جهت کاهش از دست رفتن استخوان، به درمان دیگری احتیاج ندارند.

بسته به نوع استئوزنر ایمپرکتا، جنین ممکن است مبتلا شود و یا در رحم یا حین زایمان دچار شکستگی شود (فصل ۱۰). در صورت نیاز در بسیاری از شرایط، تشخیص پره‌ناتال بیماری در دسترس است. در صورت نیاز، درمان سلول بنیادی در رحم در حال بررسی است (Couzin-Frankel, ۲۰۱۶).

منابع

- Abisror N, Mekinian A, Lachassinne E, et al: Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 43(3):348, 2013
- Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM: Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 90:59, 2012
- Adams KM, Nelson JL: Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 291:1127, 2004
- Adams M: Measurement of lupus anticoagulants: an update on quality in laboratory testing. *Semin Thromb Hemost* 39(3):267, 2013

فصل ۶۰



@khu_medical

اختلالات نورولوژیک

سکته مغزی و افزایش خوش خیم فشارخون داخل جمجمه یا سودوموتور سربری. اختلالات نورو واسکولار علت مهم مرگومیر مادران هستند و ۷ درصد مرگ مادران در ایالات متحده بین سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۳ ناشی از این بیماری‌ها بوده است (Creanga, ۲۰۱۷).

بسیاری از اختلالات نورولوژیک، ممکن است پیش از بارداری وجود داشته باشند. علی‌رغم اینکه اکثر زنان مبتلا به بیماری نورولوژیک مزمن که باردار می‌شوند پیامدهای مطلوبی دارند، اما برخی از این اختلالات خطرات خاصی را به همراه دارند که پزشکان می‌بایست با آنها آشنا باشند. بالعکس، برخی از زنان طی بارداری برای اولین بار علائم نورولوژیک پیدا می‌کنند که می‌بایست از سایر عوارض بارداری افتراق داده شوند. اختلالات روان‌پزشکی نیز ممکن است خود را به صورت اختلالات شناختی و عصبی عضلانی نشان دهند و می‌بایست طی ارزیابی در نظر گرفته شود.

تصویربرداری سیستم اعصاب مرکزی

CT اسکن و MRI چشم‌اندازهای جدیدی را در زمینه تشخیص، طبقه‌بندی و درمان بسیاری از اختلالات نورولوژیک و روانپزشکی ایجاد کرده‌اند. چنان‌که در فصل ۴۶ گفته شد استفاده از هر دوی این روش‌ها در دوران بارداری بی‌خطر است. هر زمان به تشخیص سریع نیاز باشد از CT اسکن استفاده می‌شود و این روش برای تشخیص خونریزی اخیر بسیار عالی است. از آنجایی که در جریان MRI از اشعه استفاده نمی‌شود، این روش ارجح است. استفاده از MRI به ویژه برای تشخیص بیماری‌های دمیلینیزه کننده، غربالگری ناهنجاری‌های شریانی وریدی،

تصویربرداری سیستم اعصاب مرکزی

سر درد

اختلالات تشنجی

بیماری‌های عروق مغزی

بیماری‌های میلین‌زدا یا دژنراتیو

نوروپاتی‌ها

آسیب‌های طناب نخاعی

افزایش ایدیوپاتیک فشارخون در داخل جمجمه

شانت‌های بطنی در مادر

مرگ مغزی مادر

به نظر می‌رسد که صرع هیچ اثری بر بارداری ندارد، اما ممکن است مشاهده گره‌های بی‌تجربه در هنگام زایمان، آن را با اکلاپسی اشتباه بگیرند. در صورتی که حملات مکرر باشند، دوزهای بالای پتاسیم بروماید باید تجویز شده و همانند سایر مواقع درمان شوند.

J. Whitridge Williams (1903)

با این که بیماری‌های نورولوژیک در زنان سنین باروری نسبتاً شایع هستند، در اولین ویرایش کتاب بیماری‌های سیستم عصبی تنها دو صفحه به این موضوع پرداخته شده است. زمانی بسیاری از این اختلالات مانع بچه‌دار شدن بودند اما امروزه تعداد اینگونه اختلالات کمتر شده است. اکثر بیماری‌هایی که طی بارداری با آنها برخورد می‌شود مشابه زنان غیرباردار هستند. با این حال، برخی اختلالات نورولوژیک بیشتر در زنان باردار دیده می‌شوند. برخی نمونه‌های این اختلالات عبارتند از فلج بل، انواع خاصی از

| جدول ۱-۶۰. طبقه‌بندی سردرد |
|--|
| اولیه |
| میگرن |
| سردردهای تنشی |
| سفالژی تریژمینال |
| سایر موارد |
| ثانویه |
| تروما |
| اختلالات عروقی |
| سوء مصرف مواد |
| عفونت |
| اختلالات هموستاز |
| اختلالات مجموعه‌ای صورتی |
| اختلالات روان پزشکی |
| به روز شده از انجمن بین‌المللی سردرد (۲۰۱۳). |

ارزیابی ناهنجاری‌های مادرزادی و تکاملی سیستم عصبی، شناسایی ضایعات حفره خلفی و تشخیص بیماری‌های طناب نخاعی کمک کننده است. برای انجام هر دوی این تصویربرداری‌ها بیمار باید در حالی که یک بالشک گوه مانند در زیر یک سمت لگن قرار گرفته به پهلوئی چپ متمایل باشد تا از افت فشارخون جلوگیری شده و همچنین ضربان آئورت (که می‌تواند منجر به محو شدن تصویر شود) کاهش یابد.

آنژیوگرافی مغز با تزریق ماده حاجب (معمولاً از راه شریان فمورال) یک روش کمی ارزشمند برای تشخیص و درمان برخی از بیماری‌های عروقی مغز است. در فلوروسکوپی میزان اشعه بیشتر است اما در صورت لزوم می‌توان شکم را با دقت در مقابل اشعه محافظت کرده و از این روش استفاده کرد. توموگرافی تابش پوزیترون (PET) و MRI عملکردی (fMRI) جهت استفاده در دوران بارداری مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند (Chiapparini, ۲۰۱۰).

سردرد

■ سردرد تنشی

این سردردها شایع بوده و مشخصات آنها عبارت است از سفتی عضلات و سردرد خفیف تا متوسطی که ساعت‌ها در قسمت پشت گردن و سر ادامه می‌یابد. هیچگونه اختلال نورولوژیک همراه و یا تهوع دیده نمی‌شود. درد معمولاً با استراحت، ماساژ، گرم کردن و یا گذاشتن یخ، داروهای ضداالتهابی و یا آرام‌بخش‌های خفیف تسکین می‌یابد. بستری در بیمارستان به ندرت ضروری است.

■ سردرد میگرنی

اصطلاح میگرن برای توصیف یک اختلال نورولوژیک دوره‌ای و ناتوان‌کننده به کار می‌رود که مشخصه‌اش حمله‌های اپیزودیک سردرد شدید و اختلال کارکرد سیستم عصبی اتونوم است (Goadsby, ۲۰۱۵). انجمن بین‌المللی سردرد (۲۰۱۳) سردردهای میگرنی را براساس وجود یا نبود اورا^۱ و همچنین ازمان^۲ آنها به سه دسته تقسیم می‌کند:

۱. میگرن بدون اورا - که قبلاً تحت عنوان میگرن معمولی شناخته می‌شد - خود را به صورت سردرد ضربانی یکطرفه،

در یک مطالعه ملی در ایالات متحده در سال ۲۰۱۲، ۱۷ درصد از افراد ۱۸ تا ۴۴ ساله، میگرن یا سردرد شدید را در طی ۳ ماه گذشته تجربه کرده بودند (Blackwell, ۲۰۱۴). Burch و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که ۲۴ درصد زنان غیر باردار در این گروه سنی به طور مشابهی مبتلا بودند. دو سوم زنان بارداری که با شکایت سردرد جهت مشاوره نورولوژی مراجعه می‌کنند، اختلال اولیه داشتند و ۹۰ درصد به علت میگرن بود. از یک سوم باقی مانده که به علت اختلالات ثانویه بودند، بیش از نیمی از موارد به علت اختلالات فشارخون بود (Robbins, ۲۰۱۵). جالب توجه است که Aegidius و همکاران (۲۰۰۹) کاهش را در میزان تمام انواع سردرد در طول بارداری در نولی‌پارها، به خصوص در سه ماهه سوم گزارش کردند.

طبقه‌بندی جامعه بین‌المللی سردرد (۲۰۱۳) در جدول ۱-۶۰ نمایش داده شده است. در زنان باردار، سردردهای اولیه نسبت به مواردی که ناشی از علل ثانویه هستند، شایع‌ترند (Digre, ۲۰۱۳؛ Sperling, ۲۰۱۵). سردردهای میگرنی با احتمال بیشتری تحت تأثیر تغییرات هورمونی بارداری قرار می‌گیرند (Pavlovic, ۲۰۱۷). بروز علل سردرد شدید در بارداری در تصویر ۱-۶۰ نمایش داده شده است.

1- Aura

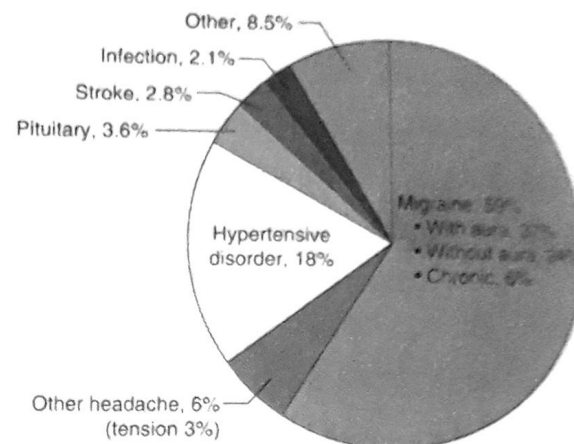
2- Chronicity

حساسیت حسی در میگرن احتمالاً به علت سیستم‌های کنترل حسی مونوآمینرژیک در ساقه مغز و هیپوتالاموس رخ می‌دهد (Goadsby, ۲۰۱۵). پاتوفیزیولوژی دقیق میگرن هنوز قطعی نیست اما حملات میگرن هنگامی رخ می‌دهند که اختلال عملکرد نورون‌ها منجر به کاهش جریان خون کورتکس، فعال شدن گیرنده‌های درد عروقی و مننژی و تحریک نورون‌های حسی تری‌ژمینال می‌شود (Brandes, ۲۰۰۷؛ D'Andrea, ۲۰۱۰). طبق مطالعه Kruit و همکارانش (۲۰۰۴) این اتفاقات بیشتر در جریان خون خلفی مغز رخ می‌دهند. میگرن - به ویژه میگرن‌های همراه با اورا در افراد جوان - با افزایش خطر سکت‌های ایسکمیک همراه‌اند. این خطر در افراد سیگاری و یا کسانی که قرص‌های ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند بیشتر است.

میگرن در بارداری

شیوع سردردهای میگرنی در سه ماهه اول ۲ درصد است (Chen, ۱۹۹۴). اکثر بیماران مبتلا به میگرن طی بارداری بهتر می‌شوند (Kvisvik, ۲۰۱۱). با این حال میگرن - معمولاً همراه با اورا - ممکن است برای نخستین بار در دوران بارداری بروز کند. زنان بارداری که از قبل دچار نشانه‌های میگرن بوده‌اند ممکن است نشانه‌های دیگری بروز دهند که می‌تواند مطرح‌کننده یک اختلال جدی‌تر باشد. بنابراین در صورت شروع نشانه‌های نورولوژیک جدید باید یک ارزیابی کامل صورت گیرد (Detsky, ۲۰۰۶؛ Heaney, ۲۰۱۰).

علی‌رغم اینکه تفکر معمول این بوده است که سردردهای میگرنی خطری را مواجه مادر با جنین نمی‌کنند، اما مطالعاتی که اخیراً انجام شده‌اند آن را رد می‌کنند (Allias, ۲۰۱۰). پره‌اکلامپسی، افزایش فشارخون بارداری، تولد پیش از موعد، و سایر عوارض قلبی عروقی (شامل سکت ایسکمیک) نیز افزایش می‌یابند (Grossman, ۲۰۱۷؛ Wabnitz, ۲۰۱۵). Bushnell و همکاران (۲۰۰۹) ۱۸۵ مورد ترخیص پس از بستری به دلیل میگرن را در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر مشاهده کردند. تشخیص‌های مربوطه و افزایش قابل توجه خطر در مورد میگرن و سکت مغزی (۱۶ برابر)، انفارکتوس میوکارد (۵ برابر)، بیماری قلبی (۲ برابر)، ترومبوآمبولی وریدی (۲ برابر) و پره‌اکلامپسی / هیپرتانسیون بارداری (۲ برابر) دیده شد.



تصویر ۱-۶۰ بروز علل سردرد در ۱۴۰ زن بارداری که در بیمارستان برایشان درخواست مشاوره مغز و اعصاب شده بود.

تهوع و استفراغ و یا فتوفوبی نشان می‌دهد.

۲. میگرن همراه با اورا - که قبلاً تحت عنوان میگرن کلاسیک شناخته می‌شد - نشانه‌هایی مشابه میگرن معمولی دارد که قبل از بروزشان بیمار دچار فنومن‌های نورولوژیک هشداردهنده از قبیل اسکوتوم‌ها یا توهم‌های بینایی می‌شود. یک سوم بیماران دچار این نوع از میگرن هستند. در صورتی که در هنگام ظهور نخستین علائم هشداردهنده بیمار دارو مصرف کند ممکن است از وقوع سردرد جلوگیری شود.

۳. میگرن مزمن سردردی است که حداقل ۱۵ روز در هر ماه و به مدت بیش از سه ماه وجود داشته باشد.

میگرن شایع‌ترین علت بستری به منظور ارزیابی و درمان سردرد است. میگرن می‌تواند از دوران کودکی شروع شده و در دوران نوجوانی به اوج خود برسد. معمولاً با افزایش سن، هم شدت و هم تعداد حملات میگرن کاهش می‌یابد. میزان شیوع سالانه میگرن در زنان ۱۷٪ و در مردان ۶٪ است (Lipton و همکاران, ۲۰۰۷). پنج درصد از زنان دچار میگرن غیرقطعی هستند. میگرن غیرقطعی، میگرنی است که در آن تمامی معیارها به جز یکی وجود دارد (Silberstein, ۲۰۰۷). پلی‌مرفیسم‌های خاص شناسایی شده‌اند که احتمال میگرن را تحت تأثیر قرار می‌دهند (Chen, ۲۰۱۵؛ Schürks, ۲۰۱۰). این سردردها به خصوص در زنان جوان شایع هستند و با سطوح هورمونی در ارتباطند (Charles, ۲۰۱۷؛ Pavlovic, ۲۰۱۷). این سردردها در دوران بارداری به صورت شایعی رخ می‌دهند.

درمان

داده‌های مربوط به درمان غیر دارویی در دوران بارداری نظیر روش‌های بیوفیدبک، طب سوزنی و تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال محدود هستند (Airola, ۲۰۱۰; Dodick, ۲۰۱۰). درمان مؤثر دارویی عبارتست از استفاده از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی و اکثر سردردهای میگرنی به مسکن‌های ساده نظیر ایبوپروفن یا استامینوفن یا Midrin به خصوص اگر در ابتدای شروع علائم تجویز شوند پاسخ می‌دهند.

میگرن شدید برای بیمار و مراقبش بسیار آزاردهنده است. لازم است در اکثر موارد جهت بهبود سردرد میگرنی از درمان دارویی چند هدفی استفاده شود (Gonzalez-Hernandez, ۲۰۱۴). سردردهای شدید می‌بایست به صورت تهاجمی و با استفاده از هیدراتاسیون داخل وریدی و داروهای ضد استفراغ و اپیوئیدهای تزریقی درمان شوند. علی‌رغم اینکه منیزیوم سولفات داخل وریدی در سال‌های اخیر محبوبیت پیدا کرده است، اما یک متآنالیز که اخیراً انجام شد هیچ تأثیر مثبتی را برای این دارو گزارش نکرد (Choi, ۲۰۱۴). مشتقات ارگوتامین، منقبض‌کننده‌های قوی عروقی هستند و می‌بایست از مصرف آنها در دوران بارداری اجتناب شود (Briggs, ۲۰۱۵).

تریتان‌ها آگونیست‌های گیرنده 5-HT_{1B/2D} هستند که باعث انقباض عروق داخل جمجمه‌ای شده و در تسکین درد بسیار مؤثرند (Contag, ۲۰۱۰). این داروها همچنین باعث از بین رفتن تهوع و استفراغ شده و نیاز به مسکن‌ها را به میزان زیادی کاهش می‌دهند. این داروها را می‌توان به صورت خوراکی، تزریق، شیاف و یا اسپری بینی تجویز کرد. بهتر است که این داروها در ترکیب با NSAIDها مورد استفاده قرار گیرند (Goadsby, ۲۰۱۵). سوماتریتان (Imitrex) بیشتر از بقیه مورد استفاده قرار می‌گیرند و با این که در بارداری به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است، به نظر می‌رسد که بی‌خطر باشد (Briggs, ۲۰۱۵; Nezralova-Henriksen, ۲۰۱۰). با این حال Wood و همکاران (۲۰۱۶) در یک مطالعه پیگیری تا ۳۶ ماهگی کودکانی که در بارداری با تریتان‌ها مواجهه داشتند، تفاوت‌هایی را در تکامل عصبی (شامل مشکلات احساسی و فعالیتی) گزارش کردند.

بلوک عصب محیطی در بعضی از زنان سودمند بوده است، و Govindappagari و همکاران (۲۰۱۴)، در مقاله‌ای تجاربشان را در رابطه با این نوع درمان بر روی ۱۳ زن باردار شرح داده‌اند. در

زنانی که سردردهای میگرنی مکرر دارند، درمان پیش‌گیرانه خوراکی مورد نیاز است. این داروها با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته‌اند: Amitriptyline (Elavil) روزانه ۱۰ تا ۱۲۵ میلی‌گرم؛ پروپرانولول (ایندرال) روزانه ۴۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم؛ یا متوپرولول (Toprol, Lopressor) روزانه ۲۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم. (Contag, ۲۰۱۰; Goadsby, ۲۰۱۵; Lucas, ۲۰۰۹).

■ سردردهای کلاستر

این نوع سردرد اولیه نادر با درد شدید یک‌طرفه خنجری که به صورت و کاسه چشم تیر می‌کشد و حدوداً ۱۵ تا ۱۸۰ دقیقه به طول می‌انجامد و با علائم اتونوم و آریتاسیون بروز می‌کند مشخص می‌شود. بارداری بر روی شدت علائم تأثیری ندارد. زنان مبتلا می‌بایست از مصرف دخانیات و الکل اجتناب کنند. درمان حاد شامل اکسیژن ۱۰۰ درصد و سوماتریتان ۶mg جلدی است (VanderPluym, ۲۰۱۶). در صورتی که سردرد راجعه باشد، پروفیلاکسی با یک داروی مهارکننده کانال کلسیم انجام می‌شود.

اختلالات تشنجی

طبق گزارش مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها شیوع صرع در بزرگسالان در سال ۲۰۰۵، ۱/۶۵ درصد بوده است (Kobau, ۲۰۰۸). تخمین زده می‌شود که این میزان شامل بیش از ۱ میلیون زن آمریکایی واقع در سنین باروری بوده است. پس از سردرد، تشنج شایع‌ترین اختلال نورولوژیک است که در دوران بارداری با آن برخورد می‌شود و در هر ۱ بارداری به ازای ۲۰۰ بارداری رخ می‌دهد (Brodie, ۱۹۹۶; Yerby, ۱۹۹۴). نکته مهم این است که صرع مسئول ۵ درصد موارد مرگ‌ومیر مادران در انگلستان بین سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۳ بود (Knight, ۲۰۱۵).

■ پاتوفیزیولوژی

تشنج نوعی اختلال حمله‌ای در سیستم اعصاب مرکزی است که مشخصه‌اش تخلیه نوروئی غیرطبیعی با یا بدون از دست رفتن هوشیاری است. بعضی از علل قابل شناسایی اختلالات تشنجی در بزرگسالان جوان عبارتند از ترومای سر، محرومیت از الکل و سایر داروها، عفونت مغزی، تومورهای مغزی، ناهنجاری‌های بیوشیمیایی، و بد شکلی‌های شریانی وریدی. در صورت بروز

صرع ابسنس که صرع پتی‌مال نیز نامیده می‌شود شکلی از صرع فراگیر است که در آن بیمار بدون درگیر شدن عضلات، به مدت کوتاهی هوشیاری خود را از دست می‌دهد. مشخصه این صرع بازیابی سریع هوشیاری و موقعیتیابی است.

■ مشاوره پیش از بارداری

زنان مبتلا به صرع می‌بایست پیش از بارداری تحت آموزش و مشاوره قرار گیرند (فصل ۸). مصرف مکمل اسیدفولیک ۰/۴ میلی‌گرم روزانه حداقل ۱ ماه پیش از بارداری آغاز می‌شود. هنگامی که زنی که داروی ضد صرع دریافت می‌کند باردار می‌شود دوز دارو به ۴ میلی‌گرم افزایش می‌یابد. این داروها با هدف درمان تک‌دارویی با دارویی که حداقل میزان تراتوژنسیته را داشته باشد ارزیابی و تنظیم می‌شوند. اگر این کار میسر نباشد، تلاش می‌شود تعداد داروهای مورد استفاده کاهش داده شود و با حداقل دوز مؤثر تجویز شوند (Patel, ۲۰۱۶). اگر زنی ۲ سال یا بیشتر بدون تشنج باشد، می‌توان قطع درمان دارویی را مدنظر قرار داد.

■ صرع در بارداری

خطرات عمده‌ای که زنان مبتلا به صرع را در دوران بارداری تهدید می‌کنند عبارت‌اند از افزایش میزان حمله‌ها و خطر ناهنجاری‌های جنینی کنترل تشنج اولویت اصلی است. با اینکه مطالعات قبلی نشان می‌دهند که فعالیت صرع در دوران بارداری تشدید می‌شود اما امروزه به علت مصرف داروهای مؤثرتر، اینگونه نیست. مطالعاتی که اخیراً انجام شده‌اند فعالیت افزایش‌یافته تشنجی را در تنها ۲۰ تا ۳۰ درصد زنان بارداری نشان می‌دهند (Mawer, ۲۰۱۰؛ Vajda, ۲۰۰۸). زنانی که حداقل ۹ ماه پیش از بارداری در آنها تشنج رخ نداده باشد به احتمال زیاد در طول بارداری نیز تشنج نخواهند داشت (Harden, ۲۰۰۹b).

افزایش تعداد حملات صرع معمولاً با کاهش سطح داروهای ضد تشنجی (و رسیدن آنها به زیر مقادیر درمانی) یا کاهش آستانه تشنج و یا هر دوی این موارد مرتبط است. علل رسیدن دارو به زیر مقادیر درمانی عبارت‌اند از تهوع و استفراغ؛ کاهش حرکات دستگاه گوارش و استفاده از آنتی‌اسیدها که منجر به کاهش جذب

دارو باسنی انجام شود. تشخیص صرع ایدیوپاتیک بعد از رد سایر تشخیص‌ها گذاشته می‌شود.

صرع شامل تعدادی سندرم مختلف می‌شود که مشخصه اصلی آنها استعداد بیمار برای بروز تشنجهای راجعه بدون وجود عامل محرکی است. کمیسیون طبقه‌بندی و نام‌گذاری لیگ بین‌المللی مبارزه با صرع، اخیراً اصطلاحات مورد استفاده در تشنج را به روزرسانی کرده است (Fisher, ۲۰۱۴).

صرع کانونی

این صرع از یک ناحیه مشخص در مغز نشأت می‌گیرد و لذا عملکرد نورولوژیک مشخصی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. باور بر این است که این صرع‌ها ناشی از تروما، آبسه، تومور و یا عوامل پیری‌ناآمال هستند، اگرچه ندرتاً می‌توان ضایعه مشخصی را پیدا کرد. تشنجهای کانونی بدون ویژگی‌های اختلال شناختی از یک نقطه از بدن شروع شده و به سمت سایر نواحی بدن در همان سمت گسترش می‌یابند و باعث ایجاد حرکات تونیک و سپس کلونیک می‌شوند. صرع‌های ساده می‌توانند عملکرد حسی را تحت تأثیر قرار داده و یا باعث ایجاد اختلال عملکرد اتونومیک و یا تغییرات روانی شوند. معمولاً هوشیاری از دست نمی‌رود و بیمار به سرعت بهبود می‌یابد. صرع‌های جزئی ممکن است به طور ثانویه به حالت فراگیر در آمده و باعث از دست رفتن هوشیاری و تشنج شوند. اغلب پیش از بروز تشنج کانونی با اختلال شناختی او را رخ می‌دهد و به دنبال آن اختلال هوشیاری به صورت توقف رفتار ناگهانی یا وضعیت بدون حرکت ایجاد می‌شود. حرکات غیرارادی نظیر حرکات برداشتن اشیاء یا هلج و ملوج کردن شایع‌اند.

صرع فراگیر

این صرع هر دو نیمکره مغز را به طور همزمان درگیر کرده و ممکن است قبل از از دست رفتن ناگهانی هوشیاری، بیمار دچار او را شود. وراثت در این صرع نقش مهمی دارد. در صرع فراگیر تونیک - کلونیک بیمار به دنبال از دست رفتن هوشیاری دچار انقباضات تونیک ماهیچه‌ها و سفتی بدن شده و پس از آن همزمان با شل شدن تدریجی عضلات دچار انقباضات کلونیک هر چهار اندام می‌شود. بازگشت هوشیاری تدریجی بوده و ممکن است بیمار ساعت‌ها دچار گیجی و فقدان موقعیتیابی^۱ باشد.

جدول ۲-۶۰ فهرست شده‌اند. فنی‌توئین و فنوباربیتال خطر ناهنجاری‌های مازور را ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌دهند (Perucca, ۲۰۰۵; Thomas, ۲۰۰۸). والپروات یک ترانژن قوی است که خطر ایجاد ناهنجاری توسط آن وابسته به دوز بوده و ۴-۸ برابر حالت عادی است (Eadie, ۲۰۰۸; Klein, ۲۰۱۴; Wyszynski, ۲۰۰۵). والپروات نیز موجب عملکرد شناختی ضعیف‌تر می‌شود (Kasradze, ۲۰۱۷). به صورت کلی، در درمان چند دارویی، با افزودن هر دارو، خطر افزایش می‌یابد. در متآنالیزی بر روی ۳۱ مطالعه، گزارش شد که لاموتریزین و لوتیراستام با کمترین خطر ایجاد بدشکلی همراهند (Weston, ۲۰۱۶).

درمان صرع در دوران بارداری

آکادمی مغز و اعصاب آمریکا و جامعه صرع آمریکا، رهنمودهایی برای درمان تشنج در زنان باردار فراهم کرده است (Harden, c و ۲۰۰۹a). هدف اصلی، پیشگیری از بروز تشنج است. برای دستیابی به این هدف باید تهوع و استفراغ بیمار را درمان کرده، از محرک‌های شروع‌کننده تشنج اجتناب شده و به بیمار تأکید شود که حتماً داروهایش را مصرف کند. داروهای ضد تشنج باید با حداقل دوزی که قادر به کنترل تشنج است تجویز شود. با اینکه برخی پزشکان به طور روتین سطح سرمی داروها را پایش می‌کنند اما این روش احتمالاً به علت تغییراتی که در پروتئین‌های اتصالی پیش می‌آید روش قابل اطمینانی نیست. اندازه‌گیری سطح داروی آزاد و یا غیر متصل به پروتئین اگرچه کمک‌کننده است اما در دسترس همگان نیست. در عین حال هیچ شواهدی مبنی بر اینکه پایش باعث کنترل بهتر صرع می‌شود وجود ندارد (Adab, ۲۰۰۶). به دلایل گفته شده می‌توان سطح دارو را تنها پس از وقوع حمله صرع و یا در صورت شک به عدم مصرف دارو توسط بیمار اندازه‌گیری کرد.

برخی از صاحب‌نظران توصیه می‌کنند در زنانی که داروی ضد صرع مصرف می‌کنند، در معاینه بارداری یک بررسی سونوگرافیک هدف دار انجام شود تا وجود آنومالی‌ها بررسی شود. در موارد صرع بدون عارضه عموماً آزمون‌های سلامت جنین انجام نمی‌شوند.

داده‌های محدودی درباره ایمنی شیردهی هنگام مصرف داروهای متعدد ضد صرع در دسترس است. با این حال، هیچ تأثیر مضر واضحی نظیر اختلالات شناختی طولانی‌مدت گزارش

دارو می‌شوند؛ افزایش حجم خون در دوران بارداری و در نتیجه افزایش میزان پروتئین‌های متصل شونده؛ تحریک سنتر آنزیم‌های کبدی نظیر سیتوکروم اکسیداز، آنزیم‌های جفتی که باعث افزایش متابولیسم دارو می‌شوند و افزایش فیلتراسیون گلومرولی که باعث افزایش کلیرانس دارو می‌شود. نکته مهم دیگر این که برخی از زنان به خاطر ترس از ترانژن بودن داروها مصرف آنها را در دوران بارداری قطع می‌کنند. و بالاخره، آستانه تشنج ممکن است بر اثر کم‌خوابی‌های ناشی از بارداری و همچنین هیپرونتیلیاسیون و درد حین زایمان پایین بیاید.

عوارض در بارداری

برخی عوارض مرتبط با بارداری در زنان مبتلا به صرع به میزان خفیفی افزایش می‌یابند. این عوارض عبارتند از سقط خودبه خودی، خونریزی، اختلالات افزایش فشارخون، تولد پیش از موعد، محدودیت رشد جنینی، و وضع حمل سزارین (Harden, ۲۰۰۹b; Viale, ۲۰۱۵). از همه مهمتر این که MacDonald (۲۰۱۵) میزان مرگ مادری را ۱۰ برابر بیشتر گزارش کرد، و همانطور که قبلاً ذکر شد، صرع، علت ۵ درصد موارد مرگ مادری در انگلستان را شامل می‌شود. همچنین طبق گزارش‌ها میزان افسردگی پس از زایمان نیز افزایش نشان می‌دهد (Turner, ۲۰۰۹). و بالاخره خطر پیدایش اختلالات تشنجی در فرزندان مادران مبتلا به صرع ۱۰ درصد است.

بدشکلی‌های جنینی - رویانی

سال‌ها بود که افتراق تأثیر صرع در مقابل آن به عنوان علت اولیه ناهنجاری‌های جنینی دشوار بود. همان‌طور که در فصل ۸ بحث شد، امروزه اعتقاد بر این است که صرع درمان نشده خطر ناهنجاری‌های جنینی را افزایش نمی‌دهد (Thomas, ۲۰۰۸). اما جنین مادر دچار صرع که داروهای ضد تشنج مصرف می‌کند بدون شک در معرض افزایش خطر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی است. اگر درمان تنها با یک دارو انجام شود خطر وجود نقائص نوزادی در حین تولد کمتر از هنگامی است که مادر چندین دارو مصرف می‌کند. همچنین در صورت نیاز بهتر است به جای اضافه کردن داروی جدیدی به رژیم درمانی مادر، دوز درمان تک دارویی را بالاتر برد (Buhimschi, ۲۰۰۹).

برخی از داروها هنگامی که به تنهایی تجویز شوند، خطر ناهنجاری را افزایش می‌دهند (فصل ۱۲). برخی از این داروها در

فصل ۶۰

| جدول ۶۰-۲. اثرات تراژون داروهای ضد تشنج متداول | | | |
|--|--|--|---|
| خطر جنینی ^a | درصد ابتلا | اختلالات توصیف شده | دارو (نام تجاری) |
| بله | در ۱۰٪ درمان تک‌دارویی؛ درصد بالاتر در درمان چنددارویی | نقص لوله عصبی، شکاف کام و لب، اختلالات قلبی، تأخیر تکاملی | والپروات (Depakote) |
| بله | ۵-۱۱٪ | سندرم هیدانتوئین جنینی - آنومالی‌های کرانیوئاسیال، هیپوپلازی ناخن، کاهش رشد، تأخیر تکاملی، آنومالی‌های قلبی، شکاف کام و لب | فنی توئین (Dilantin) |
| بله | ۱-۲٪ | سندرم هیدانتوئین جنینی، همانند بالا؛ اسپانیا بینیدا | کاربامازپین، اکسکاربازپین (Trileptal, Tegretol) |
| مطرح شده است | ۱۰-۳۰٪ | شکاف کام و لب، آنومالی‌های قلبی، مالفورماسیون‌های مجرای ادراری | فئوباریتال |
| مطرح شده است | ۱٪ تا ۴٪ (۱۰ برابر حد مورد انتظار) | افزایش خطر شکاف کام و لب (داده‌های پایگاه مثبت) شکاف کام و لب | لاموترژین (Lamictal) |
| مطرح شده است | ۲-۳٪ (۱۵٪ تا ۲۰ برابر حد مورد انتظار) | شکاف کام و لب | توپاماکس (Topamax) |
| مطرح شده است | مشاهدات اولیه | در تئوری: اختلالات اسکلتی، اختلال رشد در حیوانات | لوئیراستام (Keppra) |

پره‌اکلامپسی هستند. (Creanga, ۲۰۱۷). ۹/۸ درصد مرگ‌های مادری پس از ۴۲ روز بعد از زایمان، در اثر حوادث عروق مغزی رخ می‌دهند.

■ عوامل خطر ساز

اکثر موارد سکته مغزی در دوران بارداری یا در طول لیبر و زایمان و یا در دوران نفاس تظاهر می‌کنند. در مطالعه‌ای که بر روی ۲۸۵۰ سکته مغزی مرتبط با بارداری انجام شد، تقریباً ۱۰ درصد قبل از زایمان، ۴۰ درصد حین زایمان و حدود ۵۰ درصد پس از زایمان رخ دادند (James, ۲۰۰۵). برعکس، Leffert (۲۰۱۶) گزارش می‌کند که از بین ۱۴۵ زن دچار سکته مغزی، ۴۵ درصد موارد قبل از زایمان، ۳ درصد حین زایمان، و ۵۳ درصد بعد از زایمان رخ داده بود. عوامل خطر متعددی (چه مرتبط و چه غیرمرتبط با بارداری) در مطالعاتی که بیش از ۱۰ میلیون بارداری را شامل می‌شوند گزارش شده است. این عوامل عبارتند از سن بالا، میگرن، هیپرتانسیون، چاقی و دیابت، اختلالات قلبی نظیر اندوکاردیت، پروتزهای دریچه‌ای و سوراخ بیضی باز و سیگار کشیدن. عوامل خطر مرتبط با بارداری عبارتند از اختلالات هیپرتانسیون، دیابت بارداری، خونریزی زایمانی و زایمان سزارین. در حال حاضر شایع‌ترین عوامل خطر مرتبط با بارداری، اختلالات هیپرتانسیون هستند. یک سوم موارد سکته مغزی با هیپرتانسیون بارداری مرتبطاند و خطر سکته مغزی در زنان با فشارخون بالا در مقایسه با زنانی که فشارخون طبیعی دارند ۳ تا ۸ برابر بیشتر است (Scott, ۲۰۱۲; Wang, ۲۰۱۱). در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی که تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گیرند در مقایسه با زنانی که بی‌حسی نورآگزپال دریافت می‌کنند، خطر سکته مغزی بالاتر است (Huang, ۲۰۱۰). یک عامل خطر دیگر برای سکته مغزی دوران نفاس، زایمان سزارین است که در مقایسه با زایمان طبیعی خطر را ۱/۵ برابر افزایش می‌دهد (Lin, ۲۰۰۸).

تأثیرات ناشی از بارداری بر روی همودینامیک عروق مغز عبارتند از بهبود خود تنظیمی که جریان خون را علیرغم تغییرات فشارخون سیستمیک حفظ می‌کند (Van Teen, ۲۰۱۶). علیرغم اینکه جریان خون مغزی از میانه بارداری تا زمان ترم ۲۰ درصد کاهش می‌یابد، اما نکته مهم این است که در هیپرتانسیون بارداری به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (Zeeman, ۲۰۰۳; ۲۰۰۴b). این نوع هیپرفیوژن حداقل به

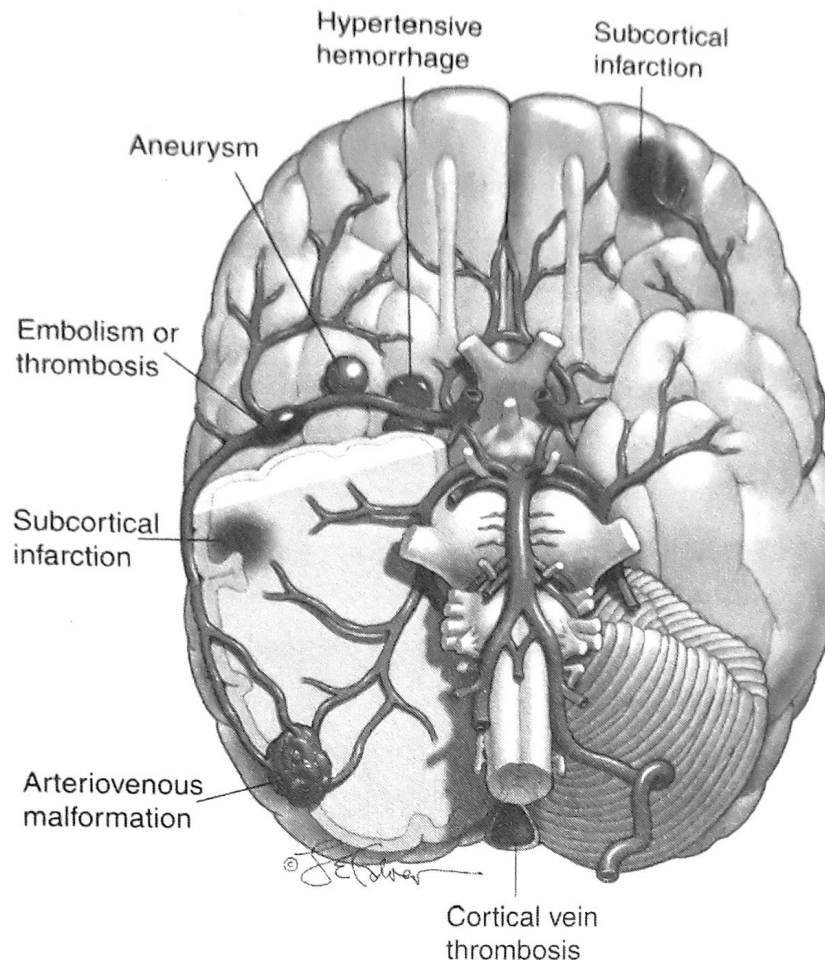
نشده است (Briggs, ۲۰۱۵; Harden, ۲۰۰۹c). برخی از داروهای ضد صرع (به خصوص لاموتریزین) سبب افزایش میزان شکست داروهای ضد بارداری خوراکی می‌شوند. بنابراین، می‌بایست روش‌های مورد اعتمادتری در نظر گرفته شوند (فصل ۳۸).

بیماری‌های عروق مغزی

اختلالات گردش خون مغزی عبارتند از سکته (ایسکمیک و هموراژیک) و آنومالی‌های آناتومیک نظیر ناهنجاری‌های شریانی وریدی و آنوریسم‌ها. ایسکمی مغزی در اثر کاهش جریان خونی که بیش از چند ثانیه طول بکشد، رخ می‌دهد. در ابتدا ممکن است علائم نورولوژیک تظاهر یابند، اما اغلب بعد از چند دقیقه، انفارکت روی می‌دهد. سکته هموراژیک در اثر خونریزی مستقیم به اطراف مغز رخ می‌دهد. علائم به علت اثر توده، اثر سم‌زای خون، یا افزایش فشار داخل جمجمه‌ای ایجاد می‌شوند. تقریباً نیمی از موارد سکته در زنان باردار، ایسکمیک و نیمی از آن هموراژیک می‌باشند (Zofkie, ۲۰۱۸).

اندمی کنونی چاقی در این کشور به همراه افزایش هم‌زمان شیوع بیماری‌های قلبی، هیپرتانسیون و دیابت سبب افزایش شیوع سکته مغزی شده‌اند (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۲). خطر بروز سکته مغزی در کل زندگی و همچنین میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن در زنان بیشتر از مردان است (Martinez-Sánchez, ۲۰۱۱; Roger, ۲۰۱۲). علاوه بر این، بارداری خطر سکته مغزی ایسکمیک و هموراژیک را به صورت آنی و در کل زندگی افزایش می‌دهد (Jamieson, ۲۰۱۰; Jung, ۲۰۱۰).

سکته در زنان باردار نسبتاً ناشایع است اما بیش از حد مورد انتظار قادر است باعث مرگ‌ومیر مادر شود. گزارش‌های متفاوت میزان بروز آن را ۱۰ تا ۴۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰ بارداری اعلام کرده‌اند (Leffert, ۲۰۱۶; Miller, ۲۰۱۶; Yoshida, ۲۰۱۷). میزان بروز سکته مغزی براساس بستری‌های اندازه‌گیری شده مرتبط با بارداری در حال افزایش است (Challaghan, ۲۰۰۸; Kuklina, ۲۰۱۱). نکته مهم این است که در اکثر موارد این بیماری با اختلالات هیپرتانسیون با بیماری قلبی مرتبط هستند. تقریباً ۶/۶ درصد موارد مرگ‌ومیر مرتبط با بارداری در ایالات متحده ناشی از وقایع مغزی عروقی و ۷/۴ درصد ناشی از



تصویر ۲-۶۰ تصویری از مغز که انواع مختلف سکته مغزی در دوران بارداری را نشان می‌دهد: (۱) انفارکتوس ساب کورتیکال (پره‌اکلامپسی)، (۲) خونریزی هیپرتانسیو؛ (۳) آنوریسم؛ (۴) آمبولی یا ترومبوز در شریان مغزی میانی، (۵) ناهنجاری شریانی وریدی و (۶) ترومبوز ورید کورتیکال.

هملی پلژی یا نقائص عصبی دیگر یا گاهی اوقات تشنج پیدا می‌کنند. علایم نورولوژیک کانونی به علاوه اورا معمولاً نشان‌دهنده اولین اپیزود می‌گردند (Lieberman, ۲۰۰۸).

ارزیابی سکته ایسکمیک شامل اکوکاردیوگرافی و تصویربرداری از مجسمه با CT، MRI یا آنژیوگرافی است. سطح لیپیدهای سرم با توجه به این نکته که مقادیر آنها طی بارداری طبیعی مختل می‌شوند، اندازه‌گیری می‌گردند (به بخش ضمیمه رجوع کنید). می‌بایست وجود آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید و لوپوس آنتی‌کواگولان بررسی گردد چرا که حدوداً یک سوم از موارد سکته ایسکمیک در زنانی که از جهات دیگر سالم هستند ناشی از این آنتی‌بادی‌هاست (فصل ۵۹). در صورت داشتن اندیکاسیون، تست‌های آنمی سیکل سل نیز انجام می‌شوند (Buonanno, ۲۰۱۶).

صورت ذاتی در زنان مبتلا به برخی آنومالی‌های عروقی خطرناک است.

■ سکته ایسکمیک

انسداد یا آمبولیزاسیون حاد یک رگ خونی داخل مجسمه‌ای سبب بروز ایسکمی مغزی می‌شود که می‌تواند سبب مرگ بافت مغز گردد (تصویر ۲-۶۰). اختلالات و اتیولوژی‌های شایع‌تر مرتبط با سکته مغزی ایسکمیک در جدول ۳-۶۰ نشان داده شده‌اند. حمله گذرای ایسکمیک (TIA) ناشی از ایسکمی بازگشت‌پذیر است و علایم معمولاً کمتر از ۲۴ ساعت طول می‌کشند. حدود ۱۰ درصد این بیماران در طول یک سال دچار سکته مغزی می‌شوند (Amarenco, ۲۰۱۶). بیمارانی که دچار سکته مغزی می‌گردند اغلب به طور ناگهانی سردرد شدید،

یک انفارکتوس کورتیکال بزرگتر دچار سکتة مغزی علامت‌دار می‌گردند (فصل ۴۰).

اختلالات دیگری که یافته‌هایی مشابه پره‌اکلامپسی دارند عبارتند از میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک (فصل ۵۶) و سندرم انقباض برگشت‌پذیر عروق مغزی (فصل ۴۰). مورد آخر که آنژیوپاتی پس از زایمان نیز نامیده می‌شود می‌تواند سبب ادم فراگیر مغزی به همراه نکروز و هم‌چنین انفارکتوس گسترده با نواحی از خونریزی گردد (Edlow, ۲۰۱۳; Katz, ۲۰۱۴; Miller, ۲۰۱۶).

آمبولی مغزی

آمبولی مغزی معمولاً در شریان مغزی میانی دیده می‌شود (تصویر ۲-۶۰). تنها هنگامی می‌توان تشخیص را قطعی دانست که ترومبوز و خونریزی رد شده باشد. در صورتی که منشاء آمبولی مشخص شود تشخیص ترومبوآمبولیسم قطعی‌تر خواهد شد. رد کردن خونریزی سخت‌تر است، چرا که هم به دنبال آمبولیزاسیون و هم ترومبوز، انفارکتوس خونریزی دهنده رخ می‌دهد. به نظر می‌رسد آمبولی پارادوکس یکی از علل شایع باشد چرا که در بیش از یک چهارم بزرگسالان بازماندگی دریچه اُوال وجود دارد. در این حالت ترومبوآمبولی‌های وریدی سمت راست می‌توانند ریه را دور بزنند (Scott, ۲۰۱۲). بستن سوراخ ممکن است پیامدها را در این بیماران بهبود بخشد، اما از این روش در دوران بارداری استفاده شده است (Dark, ۲۰۱۱). علل قلبی آمبولیک سکتة مغزی عبارتند از آریتمی‌ها بخصوص فیبریلاسیون دهلیزی، ضایعات دریچه‌ای، پرولاپس دریچه میترا، ترومبوز جداری، اندوکاردیت عفونی و کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان.

درمان سکتة آمبولیک در دوران بارداری عبارت است از اقدامات حمایتی و درمان‌های ضد پلاکتی. در مورد استفاده از ترومبولیتیک‌تراپی داروهای ضد انعقاد اختلاف نظر وجود دارد (Li, ۲۰۱۲).

ترومبوز شریان‌های مغزی

اکثر سکتة‌های مغزی ترومبوتیک در افراد مسن رخ می‌دهند و ناشی از آترواسکلروز به خصوص در شریان کاروتید داخلی هستند. پیش از بروز بسیاری از سکتة‌ها، یک یا چند حمله ایسکمیک گذرا رخ می‌دهد. توصیه می‌شود ترومبولیتیک‌تراپی با

جدول ۳-۶۰. برخی از اختلالات مرتبط با علل سکتة‌های ایسکمیک و هموراژیک طی بارداری یا در دوران نفاس

| سکتة ایسکمیک | سکتة هموراژیک |
|------------------------------|-----------------------|
| سندرم پره‌اکلامپسی | هیپرتانسیون مزمن |
| ترومبوز شریانی | سندرم پره‌اکلامپسی |
| ترومبوز وریدی | ناهنجاری شریانی وریدی |
| آنتی‌کواگولان لوپوسی | آنوریسم ساکولار |
| آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید | آنژیوم |
| ترومبوفیلی‌ها | کوکائین، مت‌آمفتامین |
| ناشی از میگرن | واسکولوپاتی |
| آمبولی پارادوکس | |
| آمبولی قلبی | |
| هموگلوبینوپاتی داسی‌شکل | |
| دایسکسیون شریانی | |
| واسکولیت | |
| بیماری مویامویا | |
| کوکائین، آمفتامین‌ها | |

با بررسی جامع و دقیق، اکثر علل سکتة را می‌توان شناسایی کرد، با این حال همواره درمان در دسترس نیست. برخی از این علل عبارتند از آمبولی مرتبط با قلب، واسکولیت با واسکولوپاتی‌هایی نظیر بیماری مویا مویا (Ishimori, ۲۰۰۶; Miyakoshi, ۲۰۰۹; Simolke, ۱۹۹۱). پیامدهای سکتة‌های آمبولیک، مطلوب گزارش شده است و مشابه زنان غیر باردار می‌باشد (Leffert, ۲۰۱۶). ترومبولیز سکتة ایسکمیک در طول بارداری گزارش شده است (Tversky, ۲۰۱۶).

سندرم پره‌اکلامپسی

درصد قابل توجهی از سکتة‌های مغزی ایسکمیک مرتبط با بارداری در زنان سن باروری ناشی از هیپرتانسیون بارداری و سندرم پره‌اکلامپسی است (Jeng, ۲۰۰۴; Miller, ۲۰۱۶). همان‌طور که در تصویر ۲-۶۰ نشان داده شده است، نواحی ادم پری‌واسکولار ساب‌کورتیکال و خونریزی پتشی مانند می‌توانند به سوی انفارکتوس مغزی پیشرفت کنند (Aukes, ۲۰۰۷, ۲۰۰۹; Zeeman, ۲۰۰۴a). با وجود اینکه در اکثر موارد بیماران دچار تشنج اکلامپتیک می‌شوند، اما تعداد اندکی از زنان به دلیل بروز

ترومبوتیک در وریدهای غیر مغزی در ۱۶۸ بارداری گزارش کرد (Aguilar de Sousa, ۲۰۱۶). در مطالعه ۵۲ زن با سابقه ترومبوز وریدهای مغزی که تحت درمان پروفیلاکتیک ضد انعقادی بودند، هیچ موردی از عود ترومبوز یا خونریزی مشاهده نشد، اما ۲۴ درصد آنها دچار عوارض مامایی تأخیری شدند (Martinelli, ۲۰۱۶).

خطر عود سکتة ایسکمیک

در زنان مبتلا به سابقه سکتة ایسکمیک خطر عوارض بارداری بعدی کم است، مگر در صورتی که یک علت اختصاصی و پایدار شناسایی شود. در پیگیری ۵ ساله ۳۷۳ زن مبتلا به سکتة ایسکمیک شریانی، ۱۸۷ بارداری در ۱۲۵ زن رخ داد. سیزده مورد عود سکتة ایسکمیک مشاهده شد که در این میان تنها دو مورد با بارداری در ارتباط بود. محققان به این نتیجه رسیدند که خطر عود سکتة کم است و سکتة ایسکمیک قبلی، ممانعتی برای بارداری ایجاد نمی‌کند (Lamy, ۲۰۰۰). در یک مطالعه پیگیری بر روی ۱۷۷۰ زن غیرباردار مبتلا به سکتة ایسکمیک مرتبط با آنتی‌فسفولیپید، پژوهشگران گزارش کردند تا زمانی که درمان پیش‌گیرانه با وارفارین یا آسپیرین تجویز می‌شد یا هیچ اختلاfi در خطر عود وجود نداشت (Levine, ۲۰۰۴).

در حال حاضر دستورالعمل مشخصی برای پروفیلاکسی در زنان باردار با سابقه سکتة وجود ندارد (Helms, ۲۰۰۹). انجمن قلب آمریکا بر اهمیت کنترل عوامل خطری مثل هیپرتانسیون و دیابت تأکید می‌کند (Furie, ۲۰۱۱). همان‌طور که در فصل‌های ۴۹ و ۵۲ بحث شد، زنان مبتلا به سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید یا برخی اختلالات قلبی می‌بایست جهت مصرف پیش‌گیرانه داروهای ضد انعقاد در نظر گرفته شوند.

■ سکتة هموراژیک

دو دسته جداگانه خونریزی‌های داخل جمجمه‌ای خودبه‌خودی عبارت‌اند از خونریزی‌های داخل مغزی و خونریزی‌های ساب‌آراکنوئید. نشانه‌های سکتة هموراژیک مشابه سکتة ایسکمیک است. افتراق آنها صرفاً از طریق CT یا MRI میسر است (Morgenstern, ۲۰۱۰؛ Smith, ۲۰۱۵).

خونریزی داخل مغزی

شایع‌ترین علت خونریزی به داخل پارانشیم مغز، پارگی

فعال‌کننده‌ها پلاسمینوژن بافتی نوترکیب (t-PA) یا آتپلاز طی ۳ ساعت اول در صورتی که نقص عصبی قابل اندازه‌گیری وجود داشته باشد و تصویربرداری عصبی، خونریزی را رد کرده باشد انجام می‌شود. از این درمان می‌توان در دوران بارداری نیز استفاده کرد. خطر عمده‌ای که در تقریباً ۵ درصد از بیماران تحت درمان رخ می‌دهد، تبدیل شدن یک سکتة ایسکمیک به خونریزی است (Smith, ۲۰۱۵؛ Van der Worp, ۲۰۰۷).

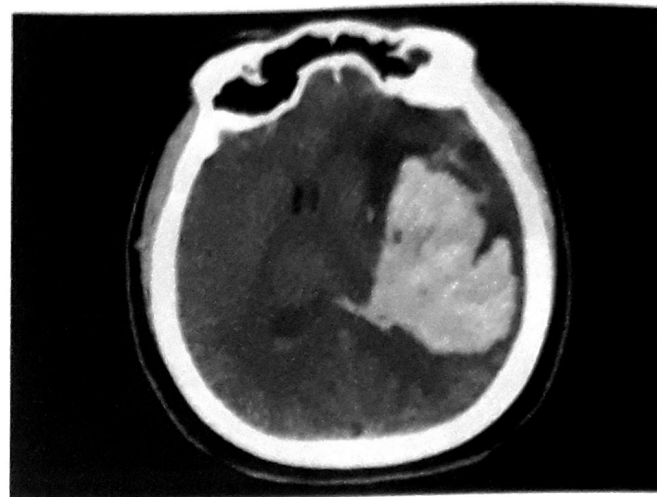
ترومبوز وریدهای مغزی

در مطالعه‌ای که در ۱۰ مرکز در ایالات متحده انجام شد مشخص شد که ۷ درصد از ترومبوزهای وریدهای مغزی با بارداری همراه بوده‌اند (Wasay, ۲۰۰۸). مشاهدات James و همکارانش (۲۰۰۵) در مطالعه گسترده‌ای که در سطح ملی و بر روی بیماران بستری انجام دادند حاکی از آن است که ترومبوز وریدی علت تنها ۲ درصد سکتة‌های دوران بارداری بوده است (Saposnik, ۲۰۱۱). علل مستعدکننده متعددی وجود دارند و بیشترین خطر در اواخر بارداری و دوره نفاس وجود دارد.

ترومبوز در سینوس وریدی ساژیتال جانبی یا فوقانی معمولاً در دوران نفاس و اغلب به همراه پره‌اکلامپسی، سپسیس و یا ترومبوفیلی‌ها اتفاق می‌افتد (تصویر ۲-۶۰ را ببینید). این ترومبوز در بیماران دچار ترومبوفیلی‌های ارثی، آنتی‌کواگولان لوپوسی و یا آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید بسیار شایع‌تر است (فصل ۵۲ و ۵۹ را ببینید). شایع‌ترین علامت بیمار سردرد بوده و اختلالات نورولوژیک نیز شایع هستند؛ همچنین تا یک سوم از بیماران دچار تشنج می‌شوند (Wasay, ۲۰۰۸). تشخیص با MR ونوگرافی مسجل می‌شود (Saposnik, ۲۰۱۱).

درمان عبارت است از داروهای ضد تشنج برای درمان تشنج و علی‌رغم اینکه اغلب افراد درمان ضد انعقادی با استفاده از هپارین را توصیه می‌کنند اما در مورد اثربخش بودن آن اختلاف نظر وجود دارد (Saposnik, ۲۰۱۱، Smith, ۲۰۱۵). داروهای ضد میکروبی در صورت وجود ترومبوفلیت عفونی تجویز می‌شوند و فیبرینولیتیک‌تراپی برای زنانی که به درمان با ضد انعقادهای سیستمیک پاسخ نمی‌دهند نگاه داشته می‌شود. پیش‌آگهی ترومبوز وریدی در بارداری بهتر از بیماران غیرباردار است و نرخ مرگ‌ومیر کمتر از ۱۰ درصد است (McCaulley, ۲۰۱۱).

در زنان مبتلا به سابقه ترومبوز وریدهای مغزی، یک مطالعه مروری تنها ۱ مورد عود در ۲۱۷ بارداری و ۵ مورد حوادث



تصویر ۳-۶۰ یک زن ۳۷ ساله با اکلامپسی در پایان دوران بارداری. سی تی اسکن بدون کنتراست در محور اگزیتال از سر بیمار، خونریزی درون پارانشیمی بزرگی را نشان می‌دهد.

بروز مشابهی گزارش شد (Yoshida, ۲۰۱۷). علت این خونریزی‌ها یک بدشکلی زمینه‌ای در عروق مغز در یک فرد سالم از جهات دیگر است (تصویر ۲-۶۰ را ببینید). پارگی آنوریسم‌های ساکولار یا "بری" علت ۸۰٪ از کل خونریزی‌های ساب‌آراکنوئید است و علل ۲۰ درصد باقیمانده عبارت‌اند از پارگی ناهنجاری‌های شریانی وریدی (AVM)^۲، کواگولوپاتی‌ها، آنژیوپاتی‌ها، ترومبوزهای وریدی، عفونت، مصرف مواد، تومورها و تروما. این موارد نادر هستند و پارگی آنوریسم یا آنژیوم مغزی و یا خونریزی از ناهنجاری‌های عروقی در ۱ مورد از هر ۷۵۰۰۰ بارداری اتفاق می‌افتد. این میزان با شیوع این حالت در جمعیت زنانی که شرایط خاص مامایی ندارند تفاوتی ندارد اما میزان مرگومیر در دوران بارداری بالاتر بوده و ۳۵٪ است (Yoshida, ۲۰۱۷).

آنوریسم داخل جمجمه‌ای. در حدود ۱ تا ۲ درصد از افراد بزرگسال دارای آنوریسم داخل جمجمه‌ای هستند (Lawton, ۲۰۱۷). خوشبختانه تنها درصد کمی از این آنوریسم‌ها پاره می‌شوند - حدود ۰/۱ درصد از آنوریسم‌های کوچکتر از ۱۰ میلی‌متر و حدود ۱ درصد از آنوریسم‌های بزرگتر از ۱۰ میلی‌متر (Smith, ۲۰۱۵). اکثر آنوریسم‌های تشخیص داده شده در دوران بارداری از حلقه ویلیس منشأ می‌گیرند و ۲۰ درصد متعدد هستند. بارداری خطر پارگی آنوریسم را افزایش نمی‌دهد. با این حال، به دلیل شیوع بالا به احتمال بیشتری سبب ایجاد خونریزی ساب آراکنوئید می‌شوند (Hirsch, ۲۰۰۹; Tiel Groenesteghe, ۲۰۰۹). در یک مرور جامع بر روی ۴۴ زن باردار با ۵۰ آنوریسم گزارش شد که ۷۲ درصد این آنوریسم‌ها در بارداری پاره شدند و ۷۸ درصد از این موارد پارگی در سه ماهه سوم رخ داد (Barbarite, ۲۰۱۶). Yoshida و همکاران (۲۰۱۷) نیز این تمایل به پارگی در اواخر بارداری را گزارش کردند.

علامت اصلی، سردرد شدید ناگهانی است که همراه با آن تغییرات بینایی، اختلالات اعصاب جمجمه‌ای، اختلالات نورولوژیک کانونی و یا اختلال در هوشیاری دیده می‌شود. بیمار مشخصاً علائم تحریک منتر، تاکی‌کاردی، پرفشاری خون گذرا، تب خفیف، لکوسیتوز و پروتئینوری دارد. تشخیص و درمان صحیح می‌تواند از پیدایش عوارض بالقوه کشنده پیشگیری کند.

خودبه‌خودی عروق کوچکی است که بر اثر فشارخون مزمن دچار آسیب‌دیدگی شده‌اند (تصویر ۲-۶۰). در سگته‌های هموراژیک دوران بارداری، مانند موردی که در تصویر ۳-۶۰ نشان داده شده است، در اغلب موارد فشارخون مزمن وجود داشته که پره‌اکلامپسی روی آن سوار شده است (Cunningham, ۲۰۰۵; Martin, ۲۰۰۵). میزان مرگومیر و عوارض در خونریزی داخل مغزی به علت موقعیت آنها در مقایسه با خونریزی ساب‌آراکنوئید بسیار بیشتر است (Smith, ۲۰۱۵). پارگی ناشی از فشار، منجر به خونریزی در پوتامن، تالاموس، ماده سفید مجاور، ساقه مغز و مخچه می‌شود. از میان ۲۸ زنی که توسط Martin و همکارانش (۲۰۰۵) به آنها پرداخته شده نیمی فوت کردند و اغلب باز ماندگان دچار ناتوانی‌های ماندگار شدند. اهمیت تجویز درمان مناسب برای فشارخون بارداری - به ویژه افزایش فشارخون سیستولیک - در پیشگیری از آسیب‌های مغزی عروقی توسط این پژوهشگران دست کم گرفته شد (فصل ۴۰ را ببینید).

خونریزی ساب‌آراکنوئید

در مطالعه‌ای که بر روی ۶۳۹ مورد خونریزی ساب‌آراکنوئید مرتبط با بارداری در نمونه ملی بیماران بستری انجام شد، میزان بروز آن ۵/۸ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ بارداری گزارش شد که نیمی از موارد پس از زایمان رخ دادند (Bateman, ۲۰۱۲). در زنان ژاپنی نیز

1- Berry

2- Arteriovenous Malformations

ناهنجاری‌های شریان وریدی (AVMs). این ناهنجاری‌ها، توده غیرطبیعی کانونی و مادرزادی شریان‌ها و وریدهای متسع به همراه اختلال سازمان‌دهی تحت آرتیوولی هستند (تصویر ۲-۶۰ را ببینید). این ناهنجاری‌ها فاقد مویرگ هستند و بنابراین شانت شریانی وریدی دارند. خطر خونریزی ممکن است با افزایش سن بارداری بیشتر شود، اما علت آن نامشخص است. خونریزی ناشی از این آنومالی‌های عروقی مادرزادی در نیمی از موارد به داخل فضای ساب‌آراکنوئید بوده و در نیمی از موارد داخل پارانشیمی با گسترش به فضای ساب آراکنوئید است (Smith, ۲۰۱۵). این ناهنجاری‌ها نادرند و تخمین زده می‌شود در ۰/۰۱ درصد از جمعیت عمومی رخ می‌دهند. در میان ۶۵ مورد شناخته شده AVM در بارداری ۸۳ درصد در طول بارداری یا پس از زایمان پاره شدند و بیش از ۸۰ درصد این پارگی‌ها در سه ماهه دوم یا سوم رخ داد. خونریزی هنگام مراجعه با پیامد ضعیف مادری در ارتباط است (Lu, ۲۰۱۶).

به نظر نمی‌رسد احتمال خونریزی طی بارداری افزایش پیدا کند. AVM‌ها طی بارداری نادر هستند و در مطالعه‌ای توسط Yoshida (۲۰۱۷)، ۱۷ درصد موارد سکتۀ هموراژیک را خونریزی ناشی از AVM تشکیل می‌داد. در بیمارستان پارکلند، طی ۳۳ سال که ۴۶۶۰۰۰ تولد رخ داده بود، ۵۷ زن، دچار CVA شدند، و پنج مورد از این سکتۀ‌ها به علت خونریزی ناشی از AVM بود (Simollkie, ۱۹۹۱; Zofkie, ۲۰۱۸).

درمان AVM‌ها در بیماران غیرباردار به میزان زیادی فردی است. هیچ اتفاق نظری درباره اینکه آیا تمام AVM‌های در دسترس می‌بایست برداشته شوند وجود ندارد. درمان هم‌چنین به عوامل زیر بستگی دارد: آیا ضایعه علامت‌دار یا یک یافته تصادفی است، آناتومی و اندازه آن، وجود آنوریسم همراه با آن که در ۶۰ درصد موارد دیده می‌شود و به ویژه اینکه آیا ضایعه خونریزی کرده است یا خیر. پس از خونریزی، خطر عود خونریزی در ضایعات ترمیم نشده در سال‌های اول ۶ تا ۲۰ درصد و پس از آن ۲ تا ۴ درصد در سال است (Friedlander, ۲۰۰۷; Smith, ۲۰۱۵). نرخ مرگ‌ومیر یک AVM در حال خونریزی ۱۰ تا ۲۰ درصد است. تصمیم‌گیری درباره انجام عمل جراحی در دوران بارداری معمولاً به مشاوره جراحی اعصاب بستگی دارد و Friedlander (۲۰۰۷) توصیه می‌کند در صورت وقوع خونریزی، درمان قویاً مدنظر قرار گیرد. به دلیل خطر بالای خونریزی راجعه از یک ضایعه رزکت نشده یا غیرقابل جراحی، ما توصیه می‌کنیم زایمان سزارین انجام شود.

تجمن قلب آمریکا توصیه می‌کند CT اسکن بدون کنتراست جمجمه به عنوان اولین تست تشخیصی انجام شود، با این حال MRI ممکن است بهتر باشد (Connolly, ۲۰۱۲; Smith, ۲۰۱۵).

درمان عبارت است از استراحت در بستر، تجویز داروهای مسکن و آرامبخش همراه با پایش وضعیت نورولوژیک بیمار و کنترل دقیق فشارخون. برای تصمیم‌گیری در مورد ترمیم آنوریسمی که بالقوه قابل دستیابی است باید هم خطر خونریزی مجدد و هم خطر خود جراحی بیمار را در نظر داشت. در بیماران غیر باردار در صورتی که تنها درمان محافظه‌کارانه انجام شود خطر خونریزی‌های بعدی از آنوریسم طی ماه اول ۳۰-۲۰ درصد و پس از آن ۳ درصد در هر سال است. خطر خونریزی مجدد در ۲۴ ساعت اول بیشترین میزان است و خونریزی مجدد در ۷۰ درصد موارد منجر به مرگ می‌شود.

ترمیم زودهنگام را می‌توان با استفاده از کلیپس و یا کار گذاشتن فنر در داخل عروق با استفاده از آنژیوگرافی فلوروسکوپیک و با تلاش در به حداقل رسانیدن مواجهه با اشعه انجام داد. Barbarite و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که کار گذاشتن فنر نسبت به کلیپس، میزان عوارض کمتری دارد. در مورد آنوریسم‌های درمان نشده، میزان عوارض در مواردی که تحت جراحی قرار گرفتند، یک سوم از مواردی که درمان شدند، کمتر بود. در زنانی که در نزدیکی ترم قرار دارند، ترمیم آنوریسم بدون بیهوشی هیپوتانسیو مطلوب به نظر می‌رسد. در زنان نزدیک به زمان زایمان، انجام زایمان به روش سزارین و پس از آن استفاده از یکی از دو روش ذکر شده جهت ترمیم آنوریسم اقدامی منطقی باشد و ما در موارد متعددی این کار را با موفقیت انجام داده‌ایم.

اگر دردهای زایمانی در زمانی اتفاق بیفتند که از زمان برنامه‌ریزی شده برای ترمیم آنوریسم دور باشد، منطقی خواهد بود اگر به بیمار اجازه دهیم که زایمانش را به روش واژینال انجام دهد. مسأله‌ای که وجود دارد این است که دور بودن را چگونه تعریف کنیم. اگرچه برخی معتقدند این زمان ۲ ماه است اما زمان مورد نیاز برای بهبود یافتن مشخص نیست. در زنانی که از خونریزی ساب‌آراکنوئید جان سالم به در برده‌اند اما هنوز جراحی ترمیمی در آنها انجام نشده است ما با توصیه Cartledge (۲۰۰۰) مبنی بر وارد نیامدن فشار موافقیم و انجام زایمان به روش سزارین را ترجیح می‌دهیم.

بیماری‌های میلین‌زدا یا دژنراتیو

بیماری‌های میلین‌زدا شامل گروهی از اختلالات نورولوژیک می‌شوند که باعث تخریب کانون‌ها یا تکه‌هایی از غلاف میلین در سیستم اعصاب مرکزی همراه با پاسخ التهابی می‌شوند. بیماری‌های دژنراتیو چند عاملی بوده و مشخصه‌شان مرگ فزاینده نورون‌ها است.

■ مولتیپل اسکلروز

در ایالات متحده، مولتیپل اسکلروز (MS) پس از تروما دومین علت ناتوانی افراد در سنین میان‌سالی بر اثر بیماری‌های نورولوژیک است (Hauser, ۲۰۱۵b). از آنجایی که MS در زنان دو برابر مردان دیده می‌شود و معمولاً در دهه سوم و چهارم دیده می‌شود، زنان در سنین باروری بسیار در معرض خطر هستند. میزان بروز خانوادگی MS ۱۵٪ بوده و میزان بروز در فرزندان فرد مبتلا ۱۵ برابر سایر افراد است. Fong و همکاران (۲۰۱۸) در بررسی وضع حمل‌های کالیفرنیا گزارش کردند که بین سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۹، ۰/۰۳ درصد زنانی که وضع حمل کردند، دچار MS بودند.

مشخصه میلین‌زدایی که در این بیماری دیده می‌شود تخریب خودایمنی (غالباً با واسطه سلول‌های T) الیگودندروسیت‌ها (که مسئول ساختن میلین هستند) است. در بروز این بیماری استعداد ژنتیکی نقش داشته و عوامل آغازگر محیطی مانند مواجهه با برخی از باکتری‌ها و ویروس‌ها (مثلاً کلامیدیا پنومونه، ویروس هرپس انسانی ۶ و یا ویروس اپشتین-۱) نیز دخیل هستند (Frohman, ۲۰۰۶; Goodin, ۲۰۰۹).

بیماری MS دارای چهار شکل بالینی است:

۱. شکل عودکننده-فروکش‌کننده^۱: بیماری در ۸۵٪ افراد نخستین بار خود را به این شکل نشان می‌دهد. مشخصه این حالت وقوع اپیزودهای یک یا چند کانونی اختلال عملکرد نورولوژیک است که معمولاً به طور کامل بهبود می‌یابند. این اپیزودها راجعه و غیرقابل پیش‌بینی هستند. با این حال در طول زمان، حملات عود منجر به نقائص ماندگار خواهند شد.

۲. شکل پیشرونده ثانویه^۲: این حالت به شکلی اطلاق می‌شود که در سیر عودکننده-فروکش‌کننده پس از هر بار

عود وضع بیمار به گونه پیشرونده‌ای بدتر شود. احتمالاً همه بیماران MS در نهایت به این شکل تبدیل می‌شوند.

۳. شکل پیشرونده اولیه^۳: ۱۵٪ از موارد بیماری به این شکل هستند. مشخصه این حالت بدتر شدن تدریجی ناتوانی از زمان تشخیص اولیه بیماری است.

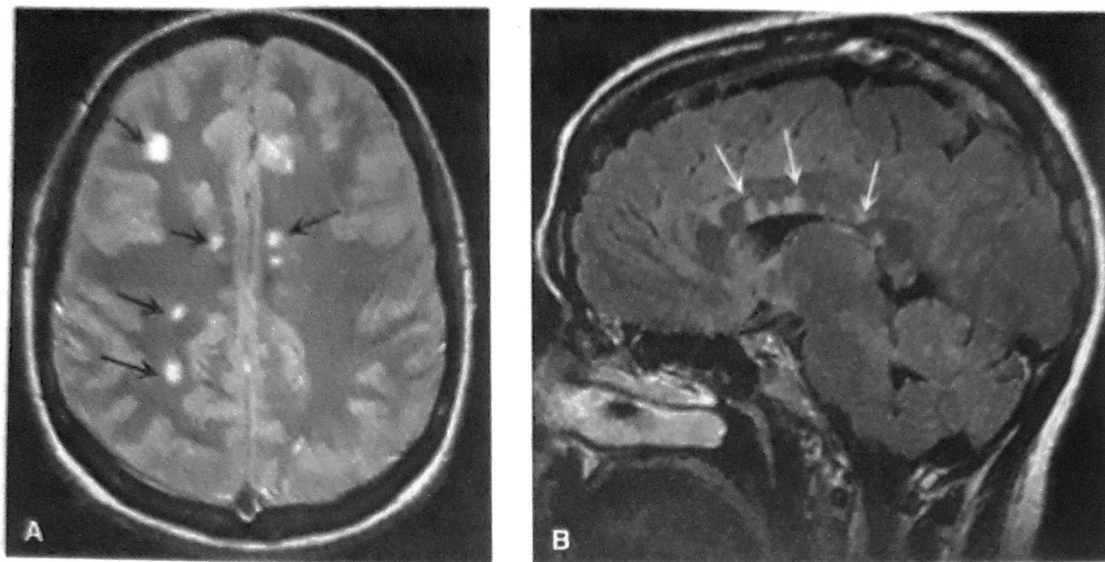
۴. شکل پیشرونده-فروکش‌کننده^۴: این حالت به وضعیتی اطلاق می‌شود که شکل پیشرونده اولیه بیماری با عودهای واضح همراه باشد.

علائم کلاسیک بیماری عبارت‌اند از اختلالات حسی، علائم بینایی بر اثر نوریت اپتیک، ضعف، پارستزی و تعداد زیادی علامت نورولوژیک دیگر. تقریباً ۷۵ درصد از زنانی که تنها دچار نوریت اپتیک هستند طی ۱۵ سال به MS مبتلا می‌شوند. تشخیص بالینی با استفاده از MRI و آنالیز مایع مغزی نخاعی قطعی می‌شود. در بیش از ۹۵٪ بیماران MRI ضایعات خاص MS را نشان می‌دهد. این ضایعات پلاک‌های چند کانونی در ماده سفید هستند که نشانگر نواحی جدا از هم میلین زدایی هستند. که در تصویر ۴-۶ دیده می‌شود. ظاهر و گستردگی این ضایعات به ارزیابی درمان کمک نمی‌کند. Kuhle و همکارانش (۲۰۰۷) در مطالعه خود نشان دادند که وجود آنتی‌بادی علیه گلیکوپروتئین الیگودندروسیت‌های میلینی (MOG)^۵ و پروتئین پایه میلین (MBP)^۶ نمی‌تواند پیش‌بینی کننده عود بیماری باشد.

اثرات بارداری

مطالعه بارداری در MS (PRIMS)^۸ یک مطالعه آینده‌نگر است که در چندین مرکز در کل اروپا انجام شده است. Vukusic و Confavreux (۲۰۰۶) در این مطالعه یافته‌هایی را از ۲۵۴ بارداری که همراه با MS بوده‌اند گزارش کرده‌اند. طبق این یافته‌ها به طور قطع مشخص شده است که میزان عود در دوران بارداری به گونه معنی‌داری کاهش (۷۰ درصد) و در دوران پس از بارداری افزایش می‌یابد. این قضیه می‌تواند ناشی از افزایش نسبت سلول‌های T helper نوع ۲ به نوع ۱ در دوران بارداری باشد (Airas, ۲۰۰۸). در یک متآنالیز بر روی بیش از ۱۲۰۰

- 1- Demyelinating
- 2- Relapsing-remitting MS
- 3- Secondary Progressive MS
- 4- Primary Progressive MS
- 5- Progressive-relapsing MS
- 6- Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
- 7- Myelin Basic Protein
- 8- Pregnancy In Multiple Sclerosis



تصویر ۴-۶ تصاویر MRI کرانیال یک زن مبتلا به MS. A. تصویر آگزیکال T2-weighted نشان‌دهنده اختلالات سیگنال به صورت نقاط روشن در ماده سفید است که برای MS است. B. تصویر ساژیتال T2-FLAIR نواحی هیپراینتنس را در کورپوس کالوزوم نشان می‌دهد که نشان‌دهنده میلین‌زدایی در جریان MS است.

را در ۶۴۹ زن مبتلا به MS بررسی کردند و طبق گزارش آنها علیرغم اینکه متوسط وزن هنگام تولد نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بوده است، افزایشی در مرگ‌ومیر نوزادی وجود نداشته است. سایر مطالعات نشان داده‌اند که MS تأثیر قابل توجهی بر روی پیامدهای بارداری و نوزادی ندارد (Finkelsztejn, ۲۰۱۱; Fong, ۲۰۱۸).

درمان در دوران بارداری

هدف از درمان عبارت است از متوقف کردن حملات حاد یا اولیه، تجویز داروهای تعدیل‌کننده بیماری و از بین بردن علائم بیماری. در دوران بارداری ممکن است لازم باشد که برخی درمان‌های MS تغییر داده شوند. برای درمان حملات حاد یا اولیه، دوزهای بالای داخل وریدی متیل‌پردنیزولون (۵۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۳-۵ روز) و به دنبال آن پردنیزولون خوراکی به مدت دو هفته تجویز می‌شود. تعویض پلاسما را نیز باید مد نظر داشت. برای از بین بردن نشانه‌های بیماری می‌توان از مسکن‌ها، کاربامازپین، فنی‌توین و یا آمی‌تریپتیلین برای رفع دردهای عصبی؛ باکلوفن برای رفع سفتی عضلات؛ بلاک‌های α_2 -آدرنرژیک برای شل کردن گردن مثانه؛ و داروهای کولینرژیک و آنتی‌کولینرژیک برای تحریک یا مهار انقباضات مثانه استفاده کرد.

بارداری همراه با MS، نرخ عود ۰/۴ در سال پیش از بارداری، ۰/۲۶ در سال در طول بارداری و ۰/۷ در سال پس از زایمان بود (Finkelsztejn, ۲۰۱۱). Bove و همکاران (۲۰۱۴) با انجام مرور جامعی به نتایج مشابهی رسیدند. عوامل مرتبط با عود پس از زایمان عبارتند از نرخ بالای عود پیش از بارداری، عود طی بارداری و امتیاز ناتوانی بالای MS (Portaccio, ۲۰۱۴; Vukusic, ۲۰۰۶). به نظر نمی‌رسد شیردهی تأثیری روی عود پس از زایمان داشته باشد (Hellwig, ۲۰۱۵; Portaccio, ۲۰۱۱).

اثرات MS بر روی بارداری

MS بدون عارضه معمولاً هیچ اثر نامطلوبی بر روی عاقبت بارداری ندارد (Bove, ۲۰۱۴). افراد مبتلا ممکن است زودتر خسته شوند و آنهایی که اختلال عملکرد مثانه دارند مستعد عفونت ادراری هستند و زنانی که در سطح T₆ یا بالاتر ضایعه دارند در معرض خطر دیس رفلکسی اتونوم قرار دارند. Dahl و همکارانش (۲۰۰۶) به بررسی ۴۴۹ مورد بارداری در زنان دچار MS پرداخته‌اند. طبق گزارش آنها القای زایمان بیشتر و مرحله دوم زایمان طولانی‌تر بوده است. تعداد زایمان‌های سزارین افزایش نشان می‌دهد که هم به علت بیشتر بودن موارد القای زایمان بوده است و هم ناشی از سزارین‌های الکتیو و برنامه‌ریزی شده. Dahl و همکارانش (۲۰۰۵) عواقب پری‌ناتال

■ میاستنی گراویس (MG)

این بیماری عصبی عضلانی خودایمنی یک فرد از هر ۷۵۰۰ فرد را مبتلا می‌کند. این بیماری در زنان شایع‌تر بوده و نقطه اوج بروز آن در دهه سوم و چهارم زندگی است. اتیولوژی بیماری ناشناخته است اما عوامل ژنتیکی احتمالاً در این میان نقش دارند. در اکثر بیماران آنتی‌بادی علیه گیرنده استیل‌کولین وجود دارد، با این حال ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران سرونکاتیو هستند (Drachman, ۲۰۱۵). این بیماران اغلب آنتی‌بادی‌هایی علیه تیروزین کیناز اختصاصی عضله (MuSK) دارند که روی هم سوار شدن زیرواحدهای گیرنده استیل‌کولین را در محل تقاطع عصب و عضله تنظیم می‌کند (Pal, ۲۰۱۱).

علائم اصلی MG عبارت‌اند از ضعف و خستگی زودرس عضلات صورت، دهان و حلق، عضلات خارج چشمی و اندام‌ها. رفلکس‌های تاندونی عمقی تغییری نمی‌کنند. عضلات مجمله‌ای نیز در اوایل سیر بیماری و به صورت جدا جدا آسیب می‌بینند و دوبینی و پتوز شایع است. ضعف عضلات صورت باعث می‌شود که خندیدن، جویدن و صحبت کردن دشوار باشد. در ۸۵ درصد از بیماران ضعف عضلانی فراگیر می‌شود. سایر بیماری‌های خودایمنی نیز ممکن است به‌طور همزمان وجود داشته و هیپوتیرویدیسم را باید رد کرد. سیر بالینی MG به ویژه هنگامی که نخستین بار به صورت بالینی ظهور می‌کند مشخصاً شامل اپیزودهای شعله‌ور شدن و فروکش کردن است. فروکش کردن بیماری همواره کامل نبوده و به ندرت ممکن است دائمی باشد. بیماری‌های سیستمیک، عفونت‌ها و حتی ناراحتی‌های روحی ممکن است منجر به شعله‌ور شدن بیماری شوند. سه نوع از شعله‌وری بیماری وجود دارد:

۱. بحران میاستنیک: مشخصه‌اش ضعف عضلانی شدید، ناتوانی در بلع و فلج عضلات تنفسی است.
 ۲. بحران صعب‌العلاج^۳: همان نشانه‌های بالا را دارد با این تفاوت که به درمان‌های معمول پاسخ نمی‌دهد.
 ۳. بحران کولینرژیک: در این حالت درمان بیش از حد با عوامل کولینرژیک منجر به تهوع، استفراغ، ضعف عضلانی، درد شکمی و اسهال می‌شود.
- هر سه نوع این بحران‌ها می‌توانند حیات بیمار را به خطر بیندازند اما بحران صعب‌العلاج یک اورژانس پزشکی محسوب

برای درمان MS عودکننده و یا حملات شعله‌وری MS می‌توان از تعدادی از داروهای تعدیل‌کننده ایمنی از قبیل اینترفرون $\beta 1a$ (Rebif) و $\beta 1b$ (Betaseron)، گلاتیرامر استات^۱ (Copaxone) که در یک سوم موارد میزان عود را کاهش می‌دهد، استفاده کرد (Rudick, ۲۰۱۱). داده‌های مربوط به ایمنی استفاده از دارو در طول بارداری محدود، اما اطمینان‌بخش هستند (Amato, ۲۰۱۰; Salminen, ۲۰۱۰). کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان می‌دهد که درمان با ناتالی‌زوماب^۲ (Tysabri) - آنتاگونیست آلفا ۴ اینتگرین - به ویژه اگر همراه با اینترفرون $\beta 1a$ باشد میزان عودهای بالینی MS را به طرز معنی‌داری کاهش می‌دهد (Polman, ۲۰۰۶; Rudick, ۲۰۰۶). در مروری که بر روی ۳۵ بارداری انجام شد دیده شد که مواجهه با دارو در اوایل بارداری پیامدها را نامطلوب نمی‌کند (Hellwig, ۲۰۱۱). در صورت استفاده از این داروها در بارداری، بایستی نوزاد را از نظر ترومبوسیتوپنی و آنمی پایش کرد (Alroughani, ۲۰۱۶).

مواجهه جنینی با فینگولیمد (Gilenya) در ۸۹ بارداری، موجب ۶ مورد بد شکلی جنینی و نه مورد از دست رفتن خودبه‌خودی بارداری شد. به همین علت و تراتوژن بودن در حیوانات، استفاده از این دارو در بارداری توصیه شده است. به علت پایداری طولانی مدت این دارو، توصیه می‌شود که تا ۲ ماه بعد از قطع آن، پیش‌گیری از بارداری انجام شود (Alroughani, ۲۰۱۶; Karlsson, ۲۰۱۴).

پیشگیری از عود پس از زایمان با تجویز ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) با دوز ۰/۴g/kg روزانه به مدت ۵ روز طی هفته‌های ۱، ۶ و ۱۲ صورت می‌گیرد (Argyriou, ۲۰۰۸).

■ بیماری هانتینگتون

این بیماری نورودژنراتیو که در دوران بزرگسالی آغاز می‌شود ناشی از تکرار تری‌نوکلئوتیدی CAG گسترده اتوزومال غالب در ژن هانتینگتون بر روی کروموزوم ۴ است. این بیماری مشخصاً ترکیبی از حرکات کره آنتوتیک، دمانس پیشرونده و تظاهرات روانپزشکی است. از آنجایی که متوسط سن شروع بیماری ۴۰ سال است، ندرتاً باعث ایجاد عوارض در دوران بارداری می‌شود. در مورد تشخیص پره‌ناتال این بیماری در فصل ۱۴ بحث شده است. در مورد غربالگری پره‌ناتال اختلاف نظر وجود دارد، زیرا بیماری معمولاً در سنین نه چندان پایین شروع می‌شود بنابراین، مشاوره جامع پیش از انجام تست‌های این بیماری ضروری است (Schülman, ۲۰۱۵).

1- Glatiramer acetate

2- Natalizumab

3- Refractory Crisis

اگرچه به نظر نمی‌رسد بارداری بر روی روند کلی MG تأثیری داشته باشد اما بزرگ شدن رحم ممکن است تنفس را مختل کرده و تحمل خستگی که در اغلب بارداری‌ها دیده می‌شود را برای این بیماران دشوارتر کند، طی بارداری می‌بایست از افت فشارخون و هیپوولمی در مادر جلوگیری شود. روند بالینی بیماری در طی بارداری غیرقابل پیش‌بینی بوده و بستری شدن‌های مکرر طبیعی است. در یک سوم زنان مبتلا به MG بیماری طی بارداری تشدید می‌شود که در هر یک از سه ماهه‌ها به طور مساوی رخ می‌دهد (Djelmis, ۲۰۰۲; Podciechowski, ۲۰۰۵). در زنانی که بیماریشان پایدار است، اغلب در طول بارداری بیماری پایدار باقی می‌ماند، اما احتمالاً در چند ماه اول بعد از زایمان بیماری تشدید می‌یابد (Sanders, ۲۰۱۶).

میاستنی‌گراویس هیچ عارضه جانبی قابل توجهی بر روی بارداری نمی‌گذارد (Wen, ۲۰۰۹). پره‌اکلامپسی یکی از نگرانی‌های عمده است، چرا که منیزیم سولفات می‌تواند زمینه را برای بروز بحران میاستنیک شدید فراهم کند (Hamaoui, ۲۰۰۹; Heaney, ۲۰۱۰). با وجود اینکه مصرف فنی‌توئین نیز از این نظر مشکل دارد، اما عوارض جانبی آن کمتر مشکل‌زا هستند و بنابراین بسیاری از پزشکان این دارو را جهت نوروپروفیلاکسی در بیماران مبتلا به MG که پره‌اکلامپسی شدید دارند انتخاب می‌کنند.

MG ماهیچه‌های صاف را درگیر نمی‌کند و اغلب زنان زایمان طبیعی خواهند داشت. در صورت لزوم برای بیماری کسی‌توسین تجویز می‌شود. زایمان سزارین در صورتی انجام می‌شود که اندیکاسیون‌های مامایی وجود داشته باشد. از آنجایی که داروهای نارکوتیک می‌توانند سبب سرکوب تنفسی شوند، مراقبت دقیق و حمایت تنفسی فوری ضروری هستند. از تجویز هر دارویی که دارای اثرات شبه‌کوراری^۱ باشد (از قبیل سولفات منیزیم، شل‌کننده‌های عضلانی که در بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرند و آمینوگلیکوزیدها) باید اجتناب شود. برای القای بی‌حسی اپیدورال باید از بی‌حس‌کننده‌های موضعی شبه آمیدی استفاده کرد. در صورتی که درگیری بولبار قابل توجه و یا اختلال تنفسی وجود نداشته باشد، استفاده از بی‌حسی موضعی ارجح است (Almeida, ۲۰۱۰; Blichfeldt-Lauridsen, ۲۰۱۲). در برخی زنان ممکن است در طی مرحله دوم زایمان زور

می‌شود. بیماران دچار میاستنی بولبار در معرض خطر ویژه هستند زیرا ممکن است قادر به بلع نبوده و حتی نتوانند کمک بخواهند.

درمان

میاستنی اگرچه قابل کنترل است اما قابل درمان نیست. پیریدوستیگمین خوراکی، خط اول درمان است. تیمکتومی توصیه شده است اما به بعد از بارداری معوق می‌شود (Sanders, ۲۰۱۶). داروهای آنتی‌کولین استراز از طریق جلوگیری از از بین رفتن استیل‌کولین باعث بهتر شدن بیمار می‌شوند. این داروها به ندرت می‌توانند کارکرد عضلات را به حالت طبیعی برگردانند و نکته تناقض‌آمیز اینجاست که دوز بیش از حد این داروها می‌تواند منجر به افزایش ضعف عضلانی (بحران کولینرژیک) شود که به سختی از نشانه‌های میاستنی قابل افتراق است. اغلب بیمارانی که به درمان‌های طبی مقاوم‌اند به تجویز داروهای سرکوبگر ایمنی از قبیل گلوکوکورتیکوئیدها، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین پاسخ می‌دهند. در مواردی که می‌خواهیم وضعیت بالینی بیمار به سرعت و طی زمان کوتاهی بهبود پیدا کند - به عنوان مثال در مواقع جراحی و یا بحران میاستنیک - می‌توان از دوزهای بالای ایمونوگلوبولین G و یا پلاسمافرز استفاده کرد (Barth, ۲۰۱۱; Cortese, ۲۰۱۱; Sanders, ۲۰۱۶).

میاستنی و بارداری

از آنجایی که بیشترین میزان خطر طی یک سال نخست پس از تشخیص وجود دارد منطقی به نظر می‌رسد که بارداری تا زمان بهبود پایدار علائم به تعویق افتد. اقدامات کنترلی قبل از زایمان عبارت‌اند از تحت نظر داشتن دقیق بیمار همراه با استراحت در بستر (البته نه چندان سفت و سخت) و درمان فوری هرگونه عفونت (Heaney, ۲۰۱۰; Kalidindi, ۲۰۰۷). بیمارانی که در مرحله فروکش بوده و تحت درمان با کورتیکواستروئید یا آزاتیوپرین هستند در صورت بارداری باید مصرف این داروها را ادامه دهند. در بیماران مقاوم، تیمکتومی در دوران بارداری با موفقیت انجام شده است (Ip, ۱۹۸۶). در صورت شروع ناگهانی میاستنی و یا شعله‌ور شدن آن بیمار باید فوراً بستری شده و تحت مراقبت‌های حمایتی قرار گیرد. در موقعیت‌های اورژانسی باید از پلاسما فرز و دوزهای بالای ایمونوگلوبولین استفاده شود (Drachman, ۲۰۱۵).

رض‌های ارادی جسدانی مؤثر نبوده و استفاده از روش‌های جراحی در رابطن وازمال اندیکاسیون داشته باشد.

اثرات بر روی نوزاد

همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، ۸۰ درصد مادران مبتلا به میاستنی گراویس آنتی‌بادی IgG علیه گیرنده استیل‌کولین دارند. این آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌بادی‌های ضد Musk می‌توانند از جفت عبور کرده و بر روی جنین اثر بگذارند و سبب ایجاد هیدرامنیوس شوند (Heaney, ۲۰۱۰). در حدود ۲۰-۱۰ درصد از جنین‌هایی که با این آنتی‌بادی‌ها مواجه شده‌اند دچار علائم می‌شوند (Jovandavic, ۲۰۱۶). علائم گذرا عبارتند از گریه ضعیف، ضعف در مکیدن و دیسترس تنفسی. علائم معمولاً به داروهای مهارکننده کولین‌استراز پاسخ می‌دهند و طی چند هفته، با از بین رفتن آنتی‌بادی‌های IgG مادری از بین می‌روند.

نوروپاتی‌ها

نوروپاتی محیطی یک اصطلاح کلی است که برای توصیف اختلالات اعصاب محیطی بر اثر هر علتی به کار می‌رود. پلی‌نوروپاتی‌ها را می‌توان به انواع آکسونی و دمی‌لینه‌کننده و یا انواع حاد، تحت حاد و مزمن تقسیم کرد (Amato, ۲۰۱۵). نوروپاتی‌ها اغلب با بیماری‌های سیستمیک نظیر دیابت، مواجهه با سموم دارویی و محیطی یا بیماری‌های ژنتیکی ارتباط دارند. مونونوروپاتی‌ها در دوران بارداری نسبتاً شایع هستند و نشان‌دهنده درگیری کانونی یک تنه عصبی منفرد و آسیب موضعی مثل تروما، فشار یا گیرافتادگی می‌باشند. مونونوروپاتی‌های ناشی از ترومای اعصاب پوندال، ایتوراتور، فمورال و فیولار مشترک معمولاً ناشی از زایمان هستند و در فصل ۲۶ مورد بحث قرار می‌گیرند.

■ سندرم گیلن‌باره (GBS)

سندرم گیلن‌باره که یک پلی‌رادیکولو نوروپاتی دمی‌لینه‌کننده حاد است که در ۷۵٪ موارد با شواهد بالینی یا سرولوژیک یک عفونت حاد همراه است. عفونت‌هایی که به طور رایج همراه با این سندرم دیده می‌شوند عبارت‌اند از عفونت با کمپیلوباکتر ژژونی، سیتومگالوویروس، ویروس Zika و ویروس ایشیتین-بار و در برخی از موارد، بیماری به دنبال اعمال جراحی و یا ایمونیزاسیون

ایجاد می‌شود (Haber, ۲۰۰۹; Pacheco, ۲۰۱۵a; Hauser, ۲۰۱۶). به نظر می‌رسد که این سندرم یک بیماری وابسته به ایمنی و ناشی از آنتی‌بادی‌هایی باشد که بر ضد عوامل عفونی تولید شده‌اند. دمی‌لیناسیون باعث اختلال هدایتی حسی و حرکتی می‌شود که در صورت میلیناسیون مجدد، برگشت‌پذیر خواهند بود.

خصوصیات بالینی این سندرم عبارت است از فلج همراه با فقدان رفلکس‌ها و اختلالات حسی خفیف و به طور همزمان، اختلال عملکرد اتونومیک. شکل کامل سندرم در طی ۳-۱ هفته ظاهر می‌شود. برخی از بیماران به صورت پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن تظاهر می‌کنند و تجارب ما نشان می‌دهد که این بیماری در زنان جوان نسبتاً شایع است.

میزان بروز سندرم گیلن‌باره در دوره پیش از زایمان افزایش نمی‌یابد. سیر بالینی بیماری در دوران بارداری همانند افراد غیرباردار است و پس از یک شروع ناگهانی، در اغلب مواقع پارزی و پارتیزی شروع به گسترش به سمت بالا می‌کنند و سبب ضعف تنفسی می‌شود. درمان حمایتی است و شامل پیش‌گیری از ترومبوآمبولی وریدی، پیش‌گیری از زخم فشاری، و تغذیه روده‌ای می‌باشد. در فاز تشدید، بیماران بایستی بستری شده و یک چهارم این بیماران به حمایت تنفسی نیاز دارند. در صورتی که IVIG یا پلاسمافرز در یک تا دو هفته اول علائم حرکتی آغاز شود، سودمند است، اما هیچ یک میزان مرگ‌ومیر را کاهش نمی‌دهند (Cortese, ۲۰۱۱; Gwathmey, ۲۰۱۱; Pritchard, ۲۰۱۶). تا ۱۰ درصد بیماران، بعد از بهبود اولیه با درمان، بدتر می‌شوند؛ در این موارد درمان با ۲g/kg IVIG طی ۵ روز توصیه می‌شود. با این که اکثر بیماران طی چند ماه تا یک سال بهبود می‌یابند، میزان مرگ‌ومیر پنج درصد است و عمدتاً به علت عوارض ریوی و آریتمی می‌باشد (Pacheco, ۲۰۱۵a; Hauser, ۲۰۱۶).

■ فلج بل

این بیماری فلج حاد نوروپاتیک عصب فاسیال است که در زنان سنین باروری نسبتاً شایع است (تصویر ۵-۶). این بیماری اغلب زنان را درگیر می‌کند و خطر ابتلای زنان باردار چهار برابر بیشتر از زنان غیرباردار است (Cohen, ۲۰۰۰; Heaney, ۲۰۱۰). این بیماری با التهاب عصب فاسیال مشخص می‌گردد و اغلب ناشی از فعال شدن مجدد ویروس هرپس یا هرپس‌زوسترا است.

برابری نرخ هیپرتانسیون بارداری یا پره‌اکلامپسی در زنان مبتلا به فلج بل پیامدهای نامطلوب بارداری افزایش نمی‌یابد (Katz، ۲۰۱۱؛ Shmorgun، ۲۰۰۲).

■ سندرم تونل کارپال

این سندرم به علت فشار بر روی عصب مدیان ایجاد می‌شود و شایع‌ترین مونونوروپاتی در دوران بارداری است (Padua، ۲۰۱۰). نشانه‌های بیماری عبارت‌اند از احساس سوزش، بی‌حس شدن و یا سوزن سوزن شدن در نیمه داخلی یک یا هر دو دست و نیز درد و بی‌حسی در مچ دست که به ساعد و گاهی اوقات شانه منتشر می‌شود (Katz، ۲۰۰۲). در ۸۰ درصد زنان باردار علائم دوطرفه بوده و در ۱۰ درصد آنها نشانه‌های عصب‌زدایی^۱ دیده می‌شود (Seror، ۱۹۹۸). سندرم تونل کارپال را باید از رادیکولوپاتی گردنی C6-C7 و تاندونیت دوکرون^۲ افتراق داد. تاندونیت دوکرون بر اثر تورم تاندون‌ها و غلاف‌های مشترک در نزدیکی بخش دیستال استخوان رادیوس ایجاد می‌شود. بررسی هدایت عصبی می‌تواند به افتراق این دو از هم کمک کند (Alfonso، ۲۰۱۰).

میزان بروز گزارش شده در بارداری ۷ تا ۴۳ درصد است و به دلیل طیف گسترده علائم، بسیار متفاوت است (Meems، ۲۰۱۵؛ Padua، ۲۰۱۰). درمان علامتی به کمک بستن یک آتل در زمان خواب در حالتی که مچ اندکی خم باشد، از فشار می‌کاهد و معمولاً سبب بهبودی علائم می‌شود. علی‌رغم اینکه نشانه‌ها معمولاً خود محدودشونده هستند، گاهی اوقات دکمپرسیون با روش‌های جراحی و تزریق کورتیکواستروئید ضروری است (Keith، ۲۰۰۹؛ Shi، ۲۰۱۱). علائم ممکن است در بیش از نیمی از بیماران در سال اول و در یک سوم بیماران تا ۳ سال پایدار باقی بمانند (Padua، ۲۰۱۰).

آسیب‌های طناب نخاعی

براساس داده‌های مرکز ملی آمار آسیب‌های طناب نخاعی (۲۰۱۷)، تقریباً ۱۷۰۰۰ آسیب طناب نخاعی در سال رخ می‌دهد. میانگین سن بیماران ۴۲ سال است و ۸۰ درصد موارد جدید را مردان تشکیل می‌دهند. شدت آسیب طناب نخاعی، پیش‌آگهی



تصویر ۵-۶ فلج بل عصب فاشیال که در روز زایمان پس از زایمان سزارین دوقلوهای دی‌کورینیک ایجاد شده است. این زن تحت درمان با پردنیزون و داروهای ضد ویروسی قرار گرفت و فلج تقریباً ۳ هفته پس از زایمان بهبود پیدا کرد.

شروع بیماری معمولاً ناگهانی و همراه با درد بوده و حداکثر ضعف عضلانی در عرض ۴۸ ساعت بروز می‌کند. در اغلب بیماران هیپراکوز و از دست رفتن حس چشایی به همراه فلج عضلات صورت اتفاق می‌افتد (Beal، ۲۰۱۵). درمان عبارتست از مراقبت‌های حمایتی به همراه ماساژ عضلات صورت و مراقبت از چشم در مقابل زخم‌های قرنیه ناشی از خشکی چشم. نظر کلی بر این است که تجویز پردنیزون ۱ mg/kg خوراکی روزانه به مدت ۵ روز سبب بهبود پیامدها و کوتاه شدن دوره نقاهت می‌شود (Salinas، ۲۰۱۶؛ Sullivan، ۲۰۰۷). اینکه آیا افزودن یک داروی ضد ویروسی سبب بهبود این پیامدها می‌شود یا خیر مورد بحث است (de Almeida، ۲۰۰۹؛ Gagyor، ۲۰۱۵؛ Quant، ۲۰۰۹).

مشخص نیست که آیا بارداری بر روی پیش‌آگهی بهبود خودبه‌خود فلج فاسیال تأثیری دارد یا نه. طبق یافته‌های Gillman و همکارانش (۲۰۰۲) تنها نیمی از زنان باردار پس از گذشت یک سال بهبودی قابل قبول نشان دادند در حالی که این میزان در زنان غیر باردار و مردان ۸۰ درصد بوده است. عواملی که می‌توان براساسشان پیش‌بینی کرد که بهبود فلج کامل نخواهد بود عبارت‌اند از فلج دوطرفه، عود در بارداری بعدی، زیاده‌تر بودن اختلال عملکرد عصب و بیشتر بودن سرعت پیشرفت اختلال عملکرد (Cohen، ۲۰۰۰؛ Gilden، ۲۰۰۴). به جز افزایش ۵

کوتاه مدت و طولانی مدت و پیامد بارداری را مشخص می کند. ضایعات نورولوژیک ناکامل یا بخشی از عملکرد حسی و/یا حرکتی پایین تر از سطح آسیب همراهند، در حالی که در قطع کامل طناب نخاعی، هیچ عملکردی باقی نمی ماند. بسیاری از زنان دچار تغییرات عملکرد جنسی و هیپوگنادیسم هیپوتالاموسی هیپوفیزی گذرا می شوند، با این حال در صورت ادامه یافتن قاعدگی بارداری شدن این بیماران غیرمعمول نیست (Bughi, 2008). در بررسی حدود 2000 زن در پایگاه داده ملی آسیب طناب نخاعی، 2 درصد این افراد، بارداری طی 12 ماه گذشته را گزارش کردند (Lezzoni, 2015).

در زنان باردار مبتلا به آسیب طناب نخاعی، شیوع عوارض بارداری مانند نوزادان با وزن کم و پیش از موعد افزایش می یابد. شواهد اخیر در زنان غیر باردار حاکی از آن است که در این زنان فلورمیکروبی واژن تغییر می کند (Pires, 2016). در این ارتباط، اغلب این زنان دچار باکتریوری بدون علامت و یا عفونت ادراری علامتدار هستند. در بیش از نیمی از این زنان اختلال قابل توجه در عملکرد روده ها و یبوست وجود دارد. آنمی و ضایعات نکروتیک پوستی ناشی از فشار نیز شایع هستند.

در این زنان دو عارضه جدی تهدیدکننده حیات ممکن است اتفاق بیفتد:

۱. در صورتی که سطح آسیب نخاع بالای مهره T10 باشد رفلکس سرفه آسیب دیده و عملکرد تنفسی ممکن است مختل شود. پنومونیت ناشی از آسپیراسیون های حجیم می تواند مشکلی جدی محسوب شود. انجام آزمون های عملکرد ریه ممکن است اندیکاسیون داشته باشد و برخی از زنان که سطح ضایعه در آنها بالاست ممکن است در اواخر دوره بارداری و یا در حین زایمان نیازمند حمایت تنفسی باشند.

۲. در زنانی که ضایعه آنها بالاتر از T5-T6 قرار دارد ممکن است دیس رفلکسی اتونوم ایجاد شود. در این حالت تحریک ساختارهایی که از پایین تر از سطح ضایعه عصبگیری می شوند - معمولاً روده ها، مثانه و یا رحم - منجر به تحریک سمپاتیک شدید و همراه با اختلال می شود. انقباض عروقی و رها شدن ناگهانی کاتکول آمین ها می تواند منجر به فشارخون شدید و طیفی از نشانه ها شامل سردرد ضرباندار، گرگرفتگی صورت، تعریق، برادی کاردی، تاکی کاردی، آریتمی و دیسترس تنفسی شود. محرک هایی که می توانند

باعث وقوع دیس رفلکسی شوند عبارت اند از کاتترگذاری پیشابراه، اتساع مثانه در اثر احتباس ادرار، اتساع رگتوم یا سرویکس به دنبال معاینه انگشتی، انقباضات رحمی و اتساع سرویکس یا هرگونه دستکاری ساختارهای لگنی. (ACOG, 2016; Krassioukov, 2009). براساس یک گزارش 12 زن از 15 زنی که در معرض خطر دیس رفلکسی بوده اند حداقل یک اپیزود آن را در حین بارداری تجربه کرده اند (Westgren, 1993).

ضایعات نخاعی انقباضات رحمی را تحت تأثیر قرار نمی دهند و زایمان اگرچه خطرناک است اما معمولاً راحت و نسبتاً بدون درد است. اگر ضایعه پایین تر از T12 باشد انقباضات رحمی به طور طبیعی حس خواهند شد. در ضایعات بالاتر از T12، خطر وقوع زایمان در خانه را می توان با آموزش لمس انقباضات رحمی به زن باردار به حداقل رساند. این اقدام از این جهت اهمیت دارد که تا 20 درصد از زنان، زایمان پیش از موعد خواهند داشت (Westgren, 1993). به همین علت برخی از پژوهشگران توصیه می کنند از حدود سن 28 تا 30 هفتگی رویکرد منطقی دیگری که معمولاً در بیمارستان پارکلند به کار گرفته می شود، بستری الکتیو بیمار پس از هفته های 36 تا 37 بارداری است (Hughes, 1991).

بی حسی اپیدورال یا نخاعی با گستردگی تا T10، مانع دیس رفلکسی اتونوم شده و باید در شروع زایمان برای بیمار اعمال شود. در صورتی که قبل از استقرار بیهوشی اپیدورال بیمار دچار نشانه های شدید شود نخستین اقدام مهار هر گونه محرکی است که باعث شروع اپیزود شده است. در مرحله بعد باید برای بیمار یک داروی وریدی ضد فشارخون نظیر هیدرالازین یا لاتوبول تجویز شود. برای به حداقل رساندن احتمال دیس رفلکسی اتونومیک بهتر است از زایمان واژینال به همراه بی حسی اسپینال یا اپیدورال استفاده شود (Kuczkowski, 2006). اغلب زایمان واژینال با استفاده از روش های جراحی الزامی است.

افزایش ایدیوپاتیک فشارخون در داخل جمجمه

این اختلال که به آن سودوتومور سربری یا افزایش خوش خیم فشار داخل جمجمه نیز گفته می شود با افزایش فشار داخل جمجمه بدون هیدروسفالی مشخص می شود. علت

این موارد استازولاماید تجویز می‌شود. طبق گزارش Lee و همکارانش (۲۰۰۵) درمان در ۱۲ زن باردار موفقیت‌آمیز بوده است. تخلیه مکرر مایع مغزی نخاعی عموماً در ایجاد تسکین موقت در دوران بارداری موفقیت‌آمیز است اگرچه استفاده از این روش در زنان غیرباردار قدیمی شده است. درمان جراحی در برخی از زنان باردار الزامی است و ما و سایرین نتایج امیدبخشی از برداشتن فشار از روی غلاف عصب اپتیک مشاهده کرده‌ایم (Thambisetty, ۲۰۰۷).

عوارض بارداری احتمالاً ناشی از وجود چاقی همزمان هستند و نه افزایش فشار داخل جمجمه‌ای. Katz و همکارانش (۱۹۸۹) در مطالعه مروری خود بر روی ۵۴ مورد بارداری، هیچ افزایشی در نتایج پری‌ناتال گزارش نکردند. روش زایمان براساس اندیکاسیون‌های مامایی انتخاب می‌شود و بی‌حسی هدایتی مجاز است (Aly, ۲۰۰۷; Karmanioulou, ۲۰۱۱).

شانتهای بطنی در مادر

در زنانی که به علت هیدروسفالی انسدادی دارای شانتهای بطنی هستند معمولاً نتایج بارداری راضی کننده است (Landwehr, ۱۹۹۴). شانتهای ممکن است بطنی - صفاقی^۱، بطنی دهلیزی^۲ یا بطنی - جنسی^۳ باشند. انسداد نسبی شانت به ویژه در اواخر بارداری شایع است (Schiza, ۲۰۱۲). طبق گزارش Wisoff و همکارانش (۱۹۹۱) از میان ۱۷ مورد بارداری در زنان دارای شانت، ۱۳ مورد دچار عوارض نورولوژیک شده بودند. یافته‌های عبارت بودند از سردرد در ۶۰ درصد موارد، تهوع و استفراغ در ۳۵ درصد موارد، لتارژی در ۳۰ درصد موارد و آتاکسی و فلج عضلات ثابت نگه دارنده چشم هر کدام در ۲۰ درصد موارد. اغلب این بیماران به درمان‌های حمایتی پاسخ دادند. در صورتی که CT اسکن نشان‌دهنده هیدروسفالی حاد باشد می‌توان روزی چندین بار شانت را تخلیه یا پمپاژ کرد. در برخی موارد اصلاح شانت به روش جراحی و گاهی اوقات به صورت اورژانسی لازم است (Murakami, ۲۰۱۰).

برای درمان هیدروسفالی از ونتریکولوستومی بطن سوم به روش اندوسکوپیک استفاده شده است (de Ribaupierre, ۲۰۰۷). Riffaud و همکارانش (۲۰۰۶) به گزارش ۵ زن باردار

بی اختلال ناشناخته است، اما ممکن است ناشی از تولید بیش از حد یا جذب ناکافی مایع مغزی نخاعی باشد. علائم عبارت‌اند از سردرد در حداقل ۹۰ درصد موارد و اختلالات بینایی (اختلال در میدان بینایی و یا حدت بینایی مرکزی) در ۷۰ درصد موارد و ادم پایی نسبتاً متداول که می‌تواند دید بیمار را به خطر بیندازد (Evans, ۲۰۰۰; Heaney, ۲۰۱۰). سایر شکایت‌ها عبارت‌اند از سفتی گردن، درد پشت، وزوز گوش ضربانی، فلج اعصاب کرانیال نظیر فلج فاسیال، آتاکسی و پارستزی.

این سندرم در زنان جوان شایع بوده و در آنهایی که چاق هستند یا اخیراً اضافه وزن داشته‌اند و یا هر دوی این شرایط را دارند شایع‌تر است (Fraser, ۲۰۱۱). علاوه بر این علایم‌ها سایر معیارهای تشخیص عبارت‌اند از افزایش فشار داخل جمجمه‌ای بیش از ۲۵cmH₂O، طبیعی بودن ترکیب مایع مغزی نخاعی (CSF)، طبیعی بودن یافته‌ها در CT یا MRI و نبود شواهد مبنی بر بیماری‌های سیستمیک. در صورتی که ادم پایی وجود نداشته باشد، وجود سایر معیارها ضروری است (Friedman, ۲۰۱۳).

افزایش ایدیوپاتیک فشار داخل جمجمه‌ای معمولاً خودبه‌خود برطرف می‌شود. با کاهش فشار CSF می‌توان از ایجاد نقائص بینایی جلوگیری کرد. داروهایی که برای کاهش فشار تجویز می‌شوند عبارت‌اند از استازولاماید (Diamox) جهت کاهش تولید مایع، فوروسماید (Lasix) و توپیرامات (Topamax). امروزه ندرتاً از کورتیکواستروئیدها استفاده می‌شود. مداخله جراحی گاهی ضروری است و شامل ایجاد شانت لومبوپریوتونال مایع نخاعی یا برداشتن فشار از روی غلاف عصب اپتیک است. اینکه آیا بارداری عامل خطر بروز افزایش فشارخون ایدیوپاتیک داخل جمجمه است یا خیر مورد بحث است. ممکن است شروع علائم در دوران بارداری باشد و در زنانی که بیماریشان از قبل تشخیص داده شده، علائم ظاهر شوند. نشانه‌ها معمولاً تا قبل از میانه بارداری ظاهر شده، خودبه‌خود محدود شده و معمولاً پس از زایمان از بین می‌روند.

بارداری تغییری در درمان ایجاد نمی‌کند. از آنجایی که اختلال بینایی می‌تواند دائمی باشد برخی توصیه می‌کنند میدان بینایی به صورت پی‌درپی مورد بررسی قرار گیرد. طبق یک گزارش از میان ۱۶ زن باردار، ۴ تای آنها دچار نقص میدان بینایی شدند و این نقص در یکی از آنها ماندگار شد (Huna-Baron, ۲۰۰۲). اختلال میدان بینایی اغلب همراه با ادم پایی است و در

1- Ventriculoperitoneal

2- Ventriculoatrial

3- Ventriculopleural

منابع

- Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? *CNS Drugs* 20:791, 2006
- Agardius K, Anker-Zwart J, Hagen K, et al. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: the head-HUNT study. *Headache* 49:851, 2009
- Agnouk de Sousa D, Canhaio P, Ferro JM. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke* 47(3):713, 2016
- Akris L, Saraste M, Rinta S, et al. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 151:235, 2008
- Airola G, Allais G, Castagnoli I, et al. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 31(1):S63, 2010
- Alfonso C, Jann S, Massa R, et al. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci* 31:243, 2010
- Allais G, Castagnoli I, Gabellari I, Borgogno P, et al. The risks of women with migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 31(Suppl 1):S59, 2010
- Almeida C, Coutinho E, Moreira D, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: anesthetic management—a series of cases. *Eur J Anaesthesiol* 27:985, 2010
- Alroughani R, Altintas A, Al Jumali M, et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int* 2016;1034912, 2016
- Alv EE, Lawther BK. Anesthetic management of uncontrolled idiopathic intracranial hypertension during labour and delivery using an intrathecal catheter. *Anaesthesia* 62:178, 2007
- Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 374(16):1533, 2016
- Amato AA, Barohn RJ. Peripheral neuropathy. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. McGraw-Hill Education, New York, 2015
- Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 75:1794, 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric management of patients with spinal cord injuries. Committee Opinion No. 275, September 2002. Reaffirmed 2016
- Angelidou AA, Makris N. Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci* 15(8):755, 2008
- Anker AM, de Groot JC, Aarnoudse JG, et al. Brain lesions several years after eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 200(5):504.e1, 2009
- Anker AM, Wessel I, Dubois AM, et al. Self-reported cognitive functioning in formerly eclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 197:365.e1, 2007
- Barbarite E, Hussain S, Dellarole A, et al. The management of intracranial aneurysms during pregnancy: a systematic review. *Turk Neurosurg* 26(4):465, 2016
- Barth D, Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 76:2017, 2011
- Bateman BT, Olbrecht VA, Berman MF, et al. Peripartum subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 116:242, 2012
- Beal MF, Hauser SL. Trigeminal neuralgia, Bell's palsy, and other cranial nerve disorders. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. McGraw-Hill Education, New York, 2015
- Bedaiwy MA, Farhalla MM, Shaaban OM, et al. Reproductive implications of endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140(1):55, 2008
- Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2012. *Vital Health Stat* (260):1, 2014
- Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 56(1):17, 2012
- Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 124(6):1157, 2014
- Brades JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. *JAMA* 297:1443, 2007
- Briggs GW, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015
- Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 334:168, 1996
- Bright S, Shaw SJ, Mahmood G, et al. Amenorrhea, pregnancy, and pregnancy outcomes in women following spinal cord injury: a retrospective cross-sectional study. *Endocr Pract* 14(4):437, 2008

پرخاخته‌اند که به علت هیدروسفالی انسدادی و یا اختلال کارکرد شانت بطنی-صفاقی با موفقیت تحت ونتریکولوستومی قرار گرفتند. در یک بررسی مروری انجام شده دیده شد که عملکرد تولیدمثلی و نرخ بروز سقط در این زنان به طور قابل توجهی بدتر می‌باشد (Bedaiwy, ۲۰۰۸).

در زنان دارای شانت، زایمان واژینال ارجح است و در صورتی که بیمار دچار مننگو میلو سل نباشد می‌توان از بی‌حسی هدایتی استفاده کرد. در صورتی که به علت زایمان سزارین یا عمل بستن لوله‌های رحمی، ورود به داخل حفره صفاق صورت گیرد پیشگیری ضد میکروبی اندیکاسیون دارد.

مرگ مغزی مادر

مرگ مغزی در مامایی به ندرت رخ می‌دهد. برای آنکه جنین به بلوغ برسد از سیستم‌های حمایت حیاتی و تغذیه وریدی تا ۱۵ هفته استفاده شده است (Hussein, ۲۰۰۶; Powner, ۲۰۰۳; Souza, ۲۰۰۶). در برخی موارد از توکولیز قوی و درمان‌های ضد میکروبی استفاده شده است. Chiossi و همکارانش (۲۰۰۶) در مطالعه خود به بررسی ۱۷ زن باردار پرداختند که در وضعیت نباتی پایدار به سر می‌برده و درجات مختلفی از حمایت حیاتی دریافت می‌کرده‌اند. از این میان حداقل ۵ نفر پس از زایمان در گذشتند و اغلب کسانی که زنده ماندند همچنان در وضعیت نباتی باقی ماندند.

هیچ گزارش منتشر شده‌ای مبنی بر بهبودی نورولوژیک پس از گذراندن تشخیص مرگ مغزی با استفاده از تعریف همگانی تعیین مرگ وجود ندارد (Wijdicks, ۲۰۱۰). در میان سیاست‌های سازمانی مرگ مغزی، اشارات اندکی به بارداری شده است (Lewis, ۲۰۱۶). در مورد تلاش برای ارائه خدمات حمایتی و یا عدم تلاش، هم از لحاظ جنایی و هم از لحاظ مدنی در زمینه‌های اخلاقی، قانونی و مالی، دل‌نگرانی‌های قابل توجهی وجود دارد (Farragher, ۲۰۰۵; Feldman, ۲۰۰۰). در برخی از زنان زایمان سزارین در حول و حوش زمان مرگ مادر انجام می‌شود که در فصل ۴۷ مورد بحث قرار گرفته است.

فصل ۶۱



اختلالات روان پزشکی @khu_medical

سازگاری روانی با بارداری

اختلالات افسردگی

اختلال دوقطبی و اختلالات مرتبط با آن

اختلالات اضطرابی

اختلالات طیف اسکیزوفرنی

اختلالات تغذیه و خوردن

اختلالات شخصیت

ملی، نماینده کالج زنان و زایمان آمریکا، Dr. Gerald F. Joseph Jr افسردگی بعد از زایمان را به عنوان یک طرح ابتکاری در سال ۲۰۰۹ اعلام کرد.

اختلالات روان پزشکی در دوران بارداری با مراقبت‌های پره‌ناتال کمتر، سوءاستفاده از مواد مخدر، پیامدهای نامطلوب بارداری و نوزادی و خطر بیشتر بروز بیماری‌های روان پزشکی پس از زایمان همراهند (Frieder, ۲۰۰۸). علیرغم این خطرات شناخته شده، متخصصین زنان تمایلی به مواجهه با بعضی از این اختلالات روانی در طول بارداری ندارند یا گاهی در شناسایی این اختلالات موفق نیستند. به عنوان مثال، Lyell و همکاران (۲۰۱۲) دریافتند که تشخیص افسردگی در حدود نیمی از سوابق زنان افسرده ذکر شده است. با این حال، اختلالات خلق در دوره پره‌ناتال می‌تواند به علت اثر نامطلوب بر رابطه مادر - فرزند، عوارض وسیعی فراتر از اثر فوری بر سلامت روانی مادر و عملکرد اجتماعی داشته باشد (Weinberg, ۱۹۹۸).

خودکشی علت عمده‌ای برای مرگ زنان در دوره پری‌ناتال در ایالات متحده است و افسردگی ماژور از جمله قوی‌ترین پیش‌گویی‌کننده‌های اقدام به خودکشی است (Melville, ۲۰۱۰). بین سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۱۲، در کلرادو، علت اصلی مرگ مادری، آسیب به خود، خودکشی، یا مصرف بیش از حد دارو بود (Metz, ۲۰۱۶). در تحلیل ۱۰ ساله بستری‌های ایالت واشینگتن، Comtois و همکاران (۲۰۰۸) مطالعه‌ای را بر روی ۳۵۵ زنی که بعد از بارداری تلاش برای خودکشی کرده بودند، انجام دادند. سوءمصرف مواد با خطر ۶ برابری، و سابقه بستری روان پزشکی، با خطر ۲۷ برابری خودکشی همراه بود. در صورت بستری‌های متعدد، این میزان افزایش می‌یابد. همچنین لازم به

جنون بارداری معمولاً تظاهری از خود مسموتی^۱ است، و ممکن است با علائم افسردگی یا مانیا همراه باشد. این بیماری معمولاً در طول بارداری باقی می‌ماند، اما در مدت کوتاهی بعد از زایمان، از بین می‌رود، مگر این که بیمار تمایل ارثی اختلالات ذهنی داشته باشد.

J. Whitridge Williams (1903)

در کتاب ویلیامز ۱۹۰۳، به موضوع بیماری‌های روانی به صورت خلاصه پرداخته شده است. تا جایی که به نظر می‌رسد که سایکوز دوران نفوس به عنوان تظاهری از اکلاپسی یا سپسیس ذکر شده است. بیش از ۱۰۰ سال بعد، در حال حاضر ما آموخته‌ایم که بارداری و دوره نفاس به خودی خود به اندازه کافی استرس‌زا می‌باشند که موجب بیماری‌های روانی شوند. این بیماری ممکن است تظاهری از عود یا تشدید اختلال روان پزشکی زمینه‌ای یا شروع بیماری جدید باشد. ویرایش بیست و پنجم کتاب زنان ویلیامز ویرایش دوم را تصحیح کرده و در یک فصل متمرکز به بیماری‌های روانی می‌پردازد. به منظور تأکید بر توجه روزافزون

1- auto - intoxication

می‌کنند که در صورت تولد جنین مرده والدین تشویق شوند که جنین را ببینند. همچنین در اینگونه موارد داشتن عکس و اشیاء متعلق به نوزاد کمک‌کننده خواهد بود. درمان اختلالات مربوطه در خواب نیز منطقی به نظر می‌رسد (Juulia Paavonen, ۲۰۱۷; Romero, ۲۰۱۴).

■ نفاس

از آنجایی که تنش روانی معمولاً در دوره پس از زایمان تشدید می‌شود خطر بیماری‌های روانی نیز در این دوران افزایش می‌یابد. به عنوان مثال تقریباً ۱۵ درصد از زنان طی ۶ ماه پس از زایمان دچار افسردگی غیرسایکوتیک دوران نفاس می‌شوند (Tam, ۲۰۰۷; Yonkers, ۲۰۱۱). دسته دیگری از زنان به دنبال زایمان دچار بیماری سایکوتیک شدید می‌شوند و نیمی از این بیماران به یک اختلال دوقطبی مبتلا هستند. اختلال افسردگی احتمالاً در زنان دچار مشکلات مامایی، از جمله پره‌اکلامپسی شدید و یا محدودیت رشد جنین، به ویژه اگر همراه با زایمان زودرس باشد، شایع‌تر است. Houston و همکاران (۲۰۱۵) دریافتند که انتظار برای وضع حمل نیز با افزایش خطر افسردگی پس از بارداری همراه است.

از همه مهمتر، عوامل استرس‌زا فراتر از عواملی که ارتباط مستقیم با بارداری دارند، می‌توانند منجر به افزایش میزان افسردگی پری‌ناتال شوند. Tarney و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ای در مرکز طبی ارتش Womack، از اختلاف با همسر به عنوان عاملی برای افسردگی بعد از بارداری نام برده‌اند. با این حال به نظر نمی‌رسد این عوامل در میان زنان با سابقه اختلال دوقطبی نقش مهمی در بروز مانیا یا افسردگی داشته باشند (Yonkers, ۲۰۱۱).

تنگ خلقی مادران^۱

این حالت که تنگ خلقی دوره نفاس نیز نامیده می‌شود نوعی وضعیت گذرا است که طی آن واکنش‌های احساسی مادر تشدید می‌شود. این حالت در نیمی از زنان و تقریباً طی هفته اول پس از زایمان دیده می‌شود. شیوع این اختلال بسته به معیارهای مورد استفاده جهت تشخیص بین ۲۶ تا ۸۴ درصد است (O'Hara, ۲۰۱۴). این حالت روحی به طور معمول در روز چهارم یا پنجم

پدید می‌آید که ۵۴ درصد خودکشی‌های مرتبط با بارداری، در اثر علائم با شریک جنسی رخ می‌دهد (Palladino, ۲۰۱۱).

سازگاری روانی با بارداری

عوامل بیوشیمیایی (از قبیل تأثیر هورمون‌ها) و عوامل تنش‌زای زندگی می‌توانند به میزان قابل توجهی بر روی بیماری روانی اثر بگذارند. بنابراین می‌توان استنباط کرد که بارداری بر روی برخی اختلالات روانی قبلی فرد تأثیر می‌گذارد. در واقع تغییرات مرتبط با بارداری در سطح هورمون‌های استروئیدی و انتقال‌دهنده عصبی مونوآمینی، اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال، اختلال عملکرد تیروئید و تغییرات پاسخ ایمنی همگی با افزایش خطر اختلالات خلقی ارتباط دارند (Yonkers, ۲۰۱۱). این تغییرات به همراه شواهد خانوادگی بودن افسردگی نشان می‌دهند که زیرگروهی از زنان در معرض خطر ابتلا به اختلال افسردگی ماژور تک‌قطبی طی بارداری هستند.

زنان به روش‌های گوناگونی به عوامل تنش‌زای بارداری واکنش نشان می‌دهند و برخی از آنها نگرانی‌های دائمی در مورد سلامت جنین، مراقبت از نوزاد، تغییرات سبک زندگی و درد زایمان بروز می‌دهند. اضطراب، اختلال خواب و اختلال عملکرد شایع هستند (Romero, ۲۰۱۴; Vythilingum, ۲۰۰۸). اما طبق یافته‌های Littleton و همکارانش (۲۰۰۷) عوامل روانی اجتماعی که با نشانه‌های اضطراب در زنان باردار مرتبط هستند مشابه عواملی هستند که در زنان غیرباردار باعث اضطراب می‌شوند. در زنانی که جنین‌شان در معرض خطر بالای بروز ناهنجاری قرار دارد، زنانی که زایمان پیش از موعد دارند و زنانی که دچار سایر عوارض طبی شده‌اند میزان تنش به طرز قابل ملاحظه‌ای بیشتر است (Alder, ۲۰۰۷; Ross, ۲۰۰۶). Hippman و همکارانش (۲۰۰۹) به غربالگری ۸۱ زن که جنین‌هایشان در معرض خطر بالای آنوپلوئیدی بودند پرداختند. از میان این زنان نیمی از آنها نمره غربالگری مثبت داشتند در حالی که از میان زنان باردار سالم که به عنوان شاهد انتخاب شده بودند تنها در ۲/۴ درصد نمره غربالگری مثبت بود.

در صورتی که زن باردار دچار پیامدهای مامایی نامطلوب شود می‌توان به کمک برخی اقدامات میزان تنش روانی وی را کاهش داد. به عنوان مثال Gold و همکارانش (۲۰۰۷) توصیه*

پس از زایمان به اوج خود رسیده و تا روز دهم پس از زایمان به حالت طبیعی برمی گردد (O'keane, ۲۰۱۱).

خلق غالب، شادی است اما فرد در عین حال از لحاظ احساسی بی ثبات بوده و ممکن است دچار بی خوابی، اشکریزش، افسردگی، اضطراب، ناتوانی در تمرکز، تحریک پذیری و ناپایداری عاطفی باشد. بیمار ممکن است به طور گذرا به مدت چندین ساعت اشک بریزد و سپس کاملاً خوب شود و روز بعد مجدداً دچار همین حالت شود. علائم خفیف اند و معمولاً بین چند ساعت تا چند روز طول می کشند. درمان حمایتی اندیکاسیون دارد و باید به بیمار اطمینان داد که این ناخوشی گذرا بوده و به احتمال زیاد ناشی از تغییرات بیوشیمیایی است. بیمار باید از لحاظ پیدایش افسردگی و سایر اختلالات روانپزشکی شدید که قبلاً ذکر شد تحت نظر باشد.

■ ارزیابی پری ناتال و غربالگری

امروزه کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶a) و گروه ضربتی خدمات پیش گیرانه ایالات متحده، پیشنهاد می کنند که حداقل یک بار در دوره پری ناتال، غربالگری از نظر افسردگی و اضطراب انجام شود (Siu, ۲۰۱۶). شناسایی اختلالات روان پزشکی در بارداری می تواند چالش برانگیز باشد، چرا که در طول بارداری معمولاً تغییرات رفتار و خلق رخ می دهد. Yonkers (۲۰۱۱) پیشنهاد می کنند که برای افتراق این موارد، ارزیابی علایم شناختی (به عنوان مثال از دست رفتن تمرکز) انجام شود. علایم مفراط هیجان و بی خوابی (حتی در طول دوره های خواب شیرخوار) نیز می تواند مطرح کننده افسردگی بعد از زایمان باشد. عوامل خاص ایجاد افسردگی مورد بررسی قرار گرفته اند و شامل سابقه فامیلی یا شخصی افسردگی می باشند.

برنامه های جهانی غربالگری افسردگی در حال تحول می باشند (Venkatesh, ۲۰۱۶). در بیمارستان پارکلند، غربالگری بیماری های روانی، عموماً در اولین ویزیت پره ناتال و با استفاده از پرسش نامه خلاصه مبتنی بر ریسک انجام می شد. بعد از آن در دوره بعد از زایمان، با استفاده از ابزار غربالگری جهانی، بررسی افسردگی بعد از زایمان انجام می شود. با سؤالاتی که می پرسیم به دنبال اختلالات روان پزشکی، درمان های مرتبط، مصرف قبلی یا کنونی داروهای روان گردان، و علایم کنونی می گردیم. زنانی که سابقه سوءاستفاده جنسی، جسمی، یا کلامی؛ سوء مصرف مواد؛ و اختلالات شخصیتی دارند، با احتمال بیشتری به

افسردگی مبتلا می شوند (Akman, ۲۰۰۷; Janssen, ۲۰۱۲). سابقه نادیده گرفتن و سوءاستفاده، عوامل پیش بینی کننده قدرتمندی برای افسردگی در نوجوانان باردار می باشد (Meltzer-Brody, ۲۰۱۴). وابستگی به سیگار و نیکوتین و چاقی موجب افزایش میزان تمام اختلالات روانی در بارداری می شود (Goodwin, ۲۰۰۷; Molyneaux, ۲۰۱۴). در نهایت، از آنجا که اختلالات خوردن در طول بارداری تشدید می یابند، زنان مبتلا تحت پیگیری دقیق قرار می گیرند.

ابزارهای متعددی برای غربالگری وجود دارند که در جدول ۱-۶ نمایش داده شده است و برای استفاده در دوران بارداری و نفاس مورد تأیید قرار گرفته اند. استفاده از یکی از این ابزارهای غربالگری توصیه شده است چرا که غربالگری براساس علایم یا احتمال، به تنهایی کافی نیست (ACOG, ۲۰۱۶a). Cerimele و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که متخصصین زنان و زایمان در کار بالینی، ۶۰ درصد زنان افسرده را شناسایی نکردند. همانطور که قبلاً ذکر شد، در بیمارستان پارکلند، تمام زنان در اولین ملاقات بعد از زایمان با استفاده از مقیاس افسردگی بعد از بارداری (Edinburgh (EPDS) تحت غربالگری قرار می گیرند. در بررسی بیش از ۱۷۰۰۰ زن، ۶ درصد امتیازی را کسب کردند که نشان دهنده علایم افسردگی مازور یا مینور بود، و ۱۲ زن افکار آسیب به خود را داشتند (Nelson, ۲۰۱۳). به صورت مشابهی، Kim و همکاران (۲۰۱۵) افکار خودکشی را در بیش از ۲۲۰۰۰ زنی که توسط EPDS تحت غربالگری قرار گرفتند، در طول بارداری و بعد از زایمان مورد بررسی قرار دارند. ایشان میزان افسردگی را در حد ۳/۴ درصد در طول دوره نفاس گزارش کردند. بخش کوچکی از افرادی که تفکرات آسیب به خود داشتند، ابزار، هدف، و برنامه قابل باوری برای تلاش برای خودکشی داشتند. واضح است که در صورت وجود افکار خودکشی، مشاوره فوری روان پزشکی به منظور ارزیابی و درمان ضروری است.

غربالگری افسردگی پری ناتال بدون درمان مناسب بعدی، کافی نیست (ACOG, ۲۰۱۶a). با این حال، مکانیسم مراقبت کافی بعدی می تواند مشکل ساز باشد. در مطالعه Nelson و همکاران (۲۰۱۳)، بیش از سه چهارم ۱۱۰۶ زنی که معیار EPDS غیر طبیعی داشتند، در ملاقات بعدی برای ارزیابی رسمی تر روان پزشکی، حاضر نشدند. موانع موجود عبارتند از مشکلات دسترسی به مراقبت، درک شخصی افسردگی، و لکه

| جدول ۱-۶۱. ابزارهای غربالگری افسردگی ^۱ | | | |
|---|-------|--------------------|---|
| ابزار غربالگری | موارد | زمان تکمیل (دقیقه) | منابع آنلاین در دسترس ^۲ |
| مقیاس افسردگی بعد از زایمان Edinburgh | ۱۰ | < ۵ | http://www.fremm.ucsf.edu/pediatrics/downloads/edinburghscale.pdf |
| پرسش‌نامه سلامت بیمار ^۲ | ۹ | < ۵ | http://www.integration.samhsa.gov/images/res/PHQ%20-%20Questions.pdf |
| مقیاس افسردگی مرکز مطالعات اپیدمیولوژیک | ۲۰ | ۵-۱۰ | http://www.perinataweb.org/assets/cms/uploads/Files/CES-D.pdf |

^۱ تمام ابزارهای غربالگری افسردگی به زبان اسپانیایی نیز در دسترس می‌باشد.

^۲ به صورت آنلاین و رایگان در دسترس می‌باشد.

■ نتایج بارداری

مطالعات جدید در رابطه با اختلالات روانپزشکی و پیامدهای بارداری، بیماری‌های روانی مادر را با پیامدهای نامطلوبی نظیر زایمان پیش از موعد، وزن کم هنگام تولد و مرگ‌ومیر پری‌ناتال مرتبط می‌دانند (Grigoriadis, ۲۰۱۳; Steinberg, ۲۰۱۴; Straub, ۲۰۱۲; Yonkers, ۲۰۰۹). در مطالعه‌ای بر روی ۱۶۳۳۴ وضع‌حمل، Shaw و همکاران (۲۰۱۴) ارتباط قابل توجهی را بین اختلال استرس بعد از حادثه با وضع‌حمل پیش از موعد خودبه‌خودی شناسایی کردند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، سوءاستفاده در محل زندگی عامل خطر دیگری برای اختلال خلق پری‌ناتال است و با پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال همراه است (Yost, ۲۰۰۵). در نهایت، Littleton و همکارانش (۲۰۰۷) در مطالعه مروری خود به بررسی ۵۰ مطالعه پرداختند و نتیجه گرفتند که وجود نشانه‌های اضطراب (که از جمله بیماری‌های همراه شایع افسردگی است) هیچ تأثیری بر روی پیامدهای بارداری ندارد.

اختلالات خلق

ویرایش پنجم راهنمای تشخیصی و آماری^۲ (DSM-5) جدیدترین ویراستی است که توسط انجمن روانپزشکان آمریکا (۲۰۱۳) مورد بازنگری قرار گرفته است. این راهنما در طبقه‌بندی اختلالات روانی کمک کرده و معیارهایی را برای هر تشخیص تعیین کرده است.

تنگ اجتماعی^۱ (Flynn, ۲۰۱۰; Smith, ۲۰۰۸). زنانی که به کارشناس بهداشت رفتاری در همان مرکز مراقبت مامایی‌شان ارجاع می‌شوند، با احتمال چهار برابر بیشتر از کسانی که به مراکز دیگر ارجاع می‌شوند، به درمان دسترسی پیدا می‌کنند (Smith, ۲۰۰۹). به همین دلیل در بیمارستان پارکلند، مشاوران سلامت روانی در محل کلینیک بعد از زایمان حضور دارند. سایر مداخلات مفید برای افسردگی دوران نفاس عبارتند از ویزیت در منزل، حمایت تلفنی، و روان درمانی بین فردی (Dennis, ۲۰۱۳; Lavender, ۲۰۱۳; Yonemoto, ۲۰۱۷). در گزارشی از Kaiser Permanente که به فواید و موانع مراقبت سلامت روانی پری‌ناتال بر پایه سیستم پرداخته است، نگاهی به آینده احتمالی غربالگری و درمان پری‌ناتال در سراسر جهان انداخته است (Avalos, ۲۰۱۶; Flanagan, ۲۰۱۶).

■ ملاحظات درمانی

بسیاری از اختلالات روان‌پزشکی را می‌توان با استفاده از مشاوره و روان درمانی بهبود بخشید. در بعضی موارد، داروهای روان‌پزشکی مورد نیاز هستند. بهتر است تصمیمات درمانی بین بیمار و پزشک به اشتراک گذاشته شود. زنانی که داروهای سایکوتروپیک مصرف می‌کنند باید از عوارض جانبی احتمالی این داروها آگاه باشند. بسیاری از این داروها به تفصیل توسط کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶b) مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در فصل ۱۲ نیز آمده است. این داروها به تفصیل در این فصل نیز مورد بحث قرار می‌گیرند.

1- Societal stigmata

2- Diagnostic and Statistical Manual

در میان دسته‌بندی‌ها، اختلالات افسردگی شایع هستند. طبق اعلام مؤسسه ملی سلامت روانی (۲۰۱۰) شیوع اختلالات افسردگی در طول زندگی در ایالات متحده ۲۱ درصد است. زنان به احتمال ۵۰ درصد بیشتر از مردان در طول زندگی به یک اختلال خلقی مازور مبتلا می‌شوند. این اختلالات از گذشته شامل افسردگی مازور (یک اختلال تک‌قطبی) و سرخوشی - افسردگی (یک اختلال دوقطبی که شامل حملات سرخوشی و افسردگی است) می‌باشند. همچنین دیس‌تایمی که افسردگی خفیف مزمن است نیز جزو این اختلالات است.

■ افسردگی مازور

این بیماری شایع‌ترین اختلال افسردگی است، و شیوع ۱۲ ماهه دوره‌های مازور افسردگی در زنان آمریکایی، ۸/۲ درصد می‌باشد (مرکز کیفیت و آمار سلامت رفتاری، ۲۰۱۵). بین سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۴، ۱۶ درصد زنان آمریکایی ذکر کردند که در ماه گذشته داروی ضد افسردگی مصرف کرده‌اند (Pratt، ۲۰۱۷). تشخیص براساس شناسایی علایم فهرست شده در جدول ۲-۶ گذاشته می‌شود، اما بیماران بسیار کمی تمام این علایم را با هم بروز می‌دهند.

افسردگی مازور یک بیماری چند عاملی بوده و عوامل ژنتیک و محیطی در ابتلا به آن نقش دارند. اغلب موارد در خانواده فرد مبتلا افراد مبتلا به سوءمصرف الکل و یا اختلالات اضطرابی وجود دارند. شرایط مساعدکننده‌ای که می‌توانند منجر به افسردگی شوند عبارت‌اند از اتفاقاتی که منجر به واکنش سوگ می‌شوند، مصرف مواد، مصرف برخی داروها و سایر اختلالات طبی. اگرچه وقایع زندگی فرد می‌توانند ماسه افسردگی را بکشند اما این ژن‌ها هستند که حساسیت فرد به این وقایع را تعیین می‌کنند و این قضیه، افتراق عوامل ژنتیکی و محیطی را از هم دشوار می‌کند. در یک بررسی ارتباطی گسترده ژنوم بر روی بیش از ۱۲۰۰ مادر پیشنهاد شد که تغییرات در کروموزوم ۱ و ۹ موجب افزایش استعداد علایم خلقی بعد از زایمان می‌شود (Mahon، ۲۰۰۹).

بارداری و افسردگی

جای شک نیست که بارداری یکی از تنش‌های بزرگ زندگی است که می‌تواند باعث شروع یا تشدید تمایلات افسردگی فرد شود. علاوه بر این عوامل مختلفی وجود دارند که مرتبط با بارداری

بوده و در ایجاد افسردگی دخیل‌اند. چنان‌که در سندرم پیش از قاعدگی و یا در افسردگی دوران یائسگی دیده می‌شود هورمون‌ها قطعاً می‌توانند بر روی خلق اثر بگذارند. استروژن سبب افزایش تولید سروتونین، کاهش تجزیه سروتونین و تغییر گیرنده سروتونین می‌شود (Deecher، ۲۰۰۸). در زنانی که دچار افسردگی پس از زایمان می‌شوند سطح سرمی استروژن و پروژسترون پیش از زایمان اغلب بالاتر بوده و میزان کاهش آنها پس از زایمان شدیدتر است (Ahokas، ۱۹۹۹).

Dennis و همکارانش (۲۰۰۷) پس از مرور بانک اطلاعاتی Cochrane، میزان شیوع افسردگی را قبل از زایمان به طور متوسط ۱۱ درصد گزارش کرده‌اند. Melville و همکاران (۲۰۱۰) این اختلال را در تقریباً ۱۰ درصد از بیش از ۱۸۰۰ زنی که جهت مراقبت‌های پره‌ناتال به یک کلینیک زنان دانشگاهی مراجعه کرده بودند مشاهده نمودند. سایرین میزان بروز این اختلال را بسیار بیشتر گزارش کرده‌اند (Lee، ۲۰۰۷؛ Gavin، ۲۰۰۵؛ Hayes، ۲۰۱۲).

افسردگی پس از زایمان

افسردگی پس از زایمان - مازور یا مینور - در ۱۰ تا ۲۰ درصد از زائوها رخ می‌دهد (سلامت روان آمریکا، ۲۰۱۶). اطلاعات در دسترس نشان می‌دهند که افسردگی مازور تک‌قطبی در دوران نفاس در مقایسه با زنان جمعیت عمومی مختصری شایع‌تر است (Yonkers، ۲۰۱۱). افسردگی پس از زایمان با موارد زیر در ارتباط است: سن پایین مادر، افسردگی قبل از بارداری، ازدواج نکردن مادر، سیگار کشیدن، نوزادی که به مراقبت ویژه نیاز داشته باشد، و افرادی که در طول بارداری، سابقه موارد استراس‌زا را داشته باشند (Ko، ۲۰۱۷؛ Silverman، ۲۰۱۷). به خصوص، سوءاستفاده جسمی یا کلامی در طول بارداری، عامل خطری برای افسردگی بعد از زایمان می‌باشد. (McFarlane، ۲۰۱۴). در نهایت، حوادث مامایی شدیداً نامطلوب (به خصوص مواردی که نوزاد را درگیر کنند)، ارتباط مستحکمی با افسردگی پس از زایمان دارد (Nelson، ۲۰۱۳، ۲۰۱۵).

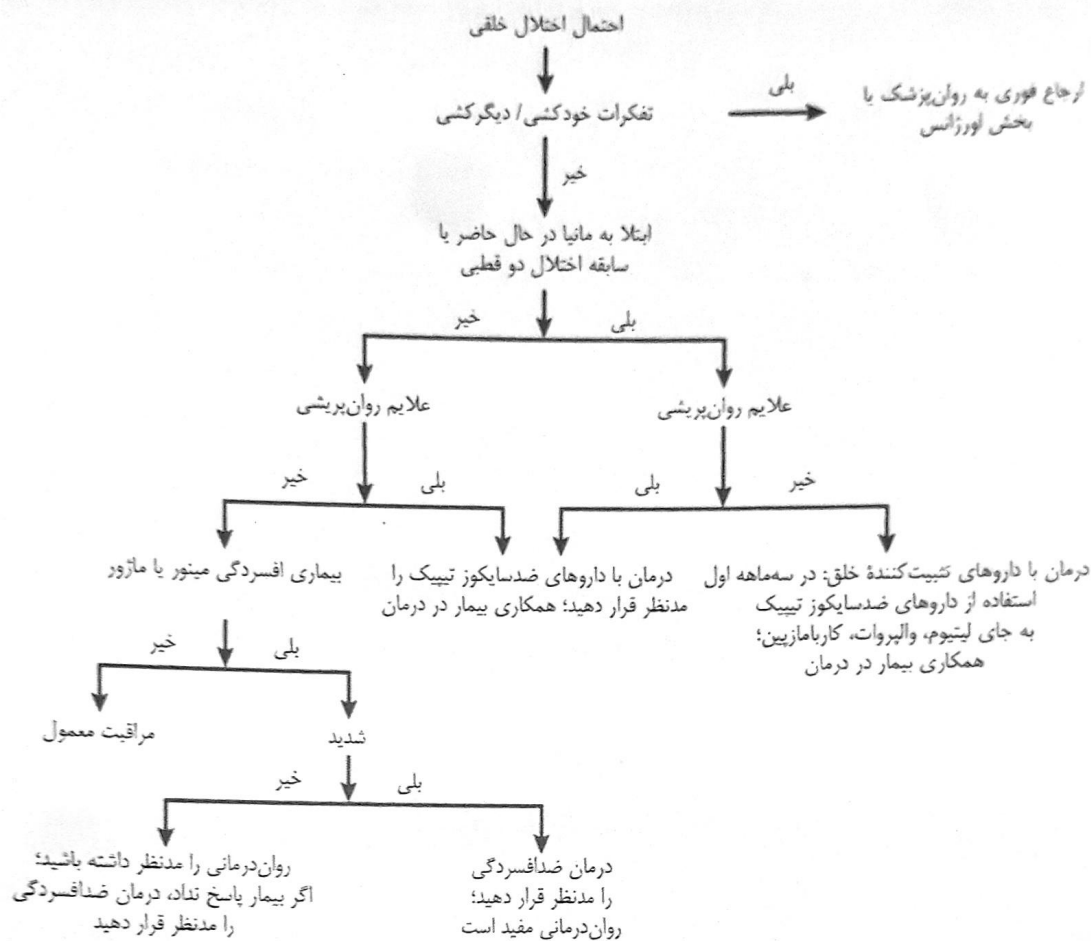
افسردگی در بسیاری از موارد عودکننده است. تا ۷۰ درصد از زنانی که قبل از بارداری داروهای ضدافسردگی مصرف می‌کرده‌اند در دوران بارداری دچار علائم خواهند شد. زنانی که قبلاً یک اپیزود افسردگی پس از زایمان را تجربه کرده‌اند و در

| جدول ۲-۶۱. علایم اختلالات افسردگی ^a |
|--|
| احساس ماندگار غم، اضطراب و یا "خلاء" |
| احساس ناامیدی و/یا بدبینی |
| احساس گناه، بی‌ارزش بودن و/یا عجز و ناتوانی |
| تغریک پذیری، بی‌قراری |
| فقدان علاقه به فعالیت‌ها یا دلمشغولی‌هایی که زمانی لذت‌بخش بوده‌اند، از جمله مقاربت جنسی |
| صنکگی و کاهش انرژی |
| تسواری در تمرکز، یادآوری جزئیات و تصمیم‌گیری |
| بی‌خوابی، احساس ضعف در صبح زود و یا خوابیدن بیش از حد |
| پرخوری یا کاهش اشتها |
| افکار خودکشی، اقدام به خودکشی |
| خارش یا درد دائمی، سردرد، کرامپ و یا مشکلات گوارشی که حتی با درمان هم بهبود نمی‌یابند. |
| همه بیماران دچار نشانه‌های مشابه نمی‌شوند و شدت، دفعات و طول مدت علائم از فردی به فرد دیگر متفاوت است. |

| دسته دارویی | مثال‌ها | ملاحظات |
|--|---|--|
| داروهای ضد افسردگی | | |
| مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین ^a | سیتالوپرام، فلوکستین، پاروکستین، سرتالین | احتمال وجود رابطه با نقائص قلبی؛ سندرم محرومیت جنینی؛ فشارخون ریوی پایدار |
| سایر داروها | بوپروپیون، دالوکستین، نفازودون، ونلافاکسین | |
| سه حلقه‌ای‌ها | آمی‌تریپتیلین، دزیرامین، داکسپین، ایمی‌پرامین، نورتریپتیلین | در حال حاضر مصرفشان رایج نیست؛ شواهدی مبنی بر تراتوزن بودنشان وجود ندارد |
| آنتی‌سایکوتیک‌ها | | |
| تیپیک | کلرپرومازین، فلوئنازین، هالوپریدول، تیوتیکسن | |
| آتیپیک | آری‌پیرازول، کلوزاپین، آلانزاپین، ریسپریدون، زیراسیدون | |
| اختلالات دوقطبی | | |
| لیتیوم ^a | کربنات لیتیوم | درمان اپیزودهای شیدایی؛ اثرات تراتوزنی قطعی - نقائص قلبی، (آنومالی ایشتاین) تراتوزن - نقائص لوله عصبی تراتوزن - سندرم هیدانتونین |
| والپروئیک اسید ^b | | |
| کاربامازپین ^b | | |

الف فصل ۱۲ را ببینید.

ب فصل ۶۰ را ببینید.



تصویر ۶۱-۱ الگوریتم درمانی زنان باردار مبتلا به اختلالات خلقی

خواهند شد. با افزایش طول دوران افسردگی تعداد عوارض ماندگار و شدت آنها نیز افزایش می‌یابد. علاوه بر این‌ها افسردگی مادر در نخستین هفته‌ها و ماه‌های پس از زایمان می‌تواند منجر به عدم برقراری رابطه سالم کودک و مادر شده و بعدها باعث ایجاد مشکلات رفتاری در کودک شود.

درمان افسردگی

طی دهه گذشته، درمان اختلالات خلقی در طول بارداری و پس از زایمان، دچار تحول قابل توجهی شده است. Babbitt (۲۰۱۴) و Pozzi (۲۰۱۴) و همکارانشان، قواعد مراقبت زنان مبتلا به اختلالات روانی مازور قبل از بارداری و در طول بارداری را مورد بررسی قرار دادند. به صورت کلی، در مورد افسردگی خفیف و

بارداری فعلی‌شان نیز دچار تنگ خلقی مادران^۱ هستند در معرض خطر بالای ابتلا به افسردگی مازور قرار دارند. براساس یافته‌های مطالعه PRAMS^۲ (Kanoetra, ۲۰۰۷) از میان شایع‌ترین عواملی که بین ماه‌های ۹-۲ پس از زایمان باعث ایجاد مشکل برای زن باردار شده‌اند، افسردگی پس از زایمان در ده چهارم قرار داشته است.

افسردگی پس از زایمان به طور کلی تشخیص داده نشده و درمان نشده باقی می‌ماند. افسردگی مازور حین بارداری یا پس از زایمان می‌تواند عواقب خطرناکی برای زنان، کودکان آنها و خانواده داشته باشد. یکی از قابل توجه‌ترین عوامل دخیل در مرگ‌ومیر مادران جوان، خودکشی است که در زنان مبتلا به بیماری روانی بیشترین شیوع را دارد (Koren, ۲۰۱۲؛ Palladino, ۲۰۱۱). در صورت عدم درمان، تا ۲۵ درصد زنان مبتلا به افسردگی پس از زایمان، ۱ سال بعد دچار افسردگی

1- Maternity Blues

2- Pregnancy Risk Assessment Monitoring System

بر روی استفاده از داروهای ضد افسردگی در دوران بارداری به این نتیجه رسیدند که داده‌های مربوط به ایمنی استفاده از داروهای ضد افسردگی در دوران بارداری اطمینان‌بخش‌اند و این داروها انتخاب درمانی مناسبی هستند. در عین حال عود بیماری پس از توقف مصرف دارو شایع بوده و این حالت در ۸۵-۵۰ درصد از زنانی که مبتلا به افسردگی پس از زایمان اولیه هستند دیده می‌شود. خطر این اتفاق در زنانی که سابقه بیش از یک اپیزود افسردگی را دارند بیشتر است (انجمن روانپزشکان آمریکا، ۲۰۰۰). در بررسی بیمار باید مواردی از قبیل افکار خودکشی یا کشتن نوزاد، پیدایش سایکوز و پاسخ بیمار به درمان را در نظر داشت. در برخی از زنان سیر بیماری آنقدر شدید است که نیاز به بستری خواهند داشت.

اثرات درمان بر روی جنین و نوزاد. برخی از اثرات شناخته شده و احتمالی بر روی نوزاد در جدول ۳-۶۱ آمده‌اند. مطالعاتی که SSRIها را با افزایش خطر تراژدی‌های نئونیات قلبی جنین مرتبط می‌کردند عمدتاً متمرکز بر پاروکستین (Paxil) و بیشتر مطابق با نقائص سپتوم بطنی (VSD) بودند. تخمین زده می‌شود این خطر بیشتر از ۱ نوزاد در هر ۲۰۰ نوزاد مواجه شده نباشد (Koren, ۲۰۱۲). با این حال، کالج متخصصین زنان و زایمان (۲۰۱۶b) توصیه کرده است پاروکستین در زنانی که باردار بوده و یا تصمیم به باردار شدن دارند مصرف نگرند. در زنانی که در سه ماهه نخست بارداری با داروی پاروکستین مواجه شده‌اند می‌بایست اکوکاردیوگرافی از جنین در نظر گرفته شود. Jimenez-Sloem و همکاران (۲۰۱۳) در بررسی بر روی SSRIها دریافتند که هیچ‌گونه ارتباطی بین مواجهه با SSRI در طول بارداری و مرگ‌ومیر پری‌ناتال وجود ندارد. Andersen و همکاران (۲۰۱۴) دریافتند که در زنانی که درمان SSRI را در اوایل بارداری قطع می‌کنند، احتمال سقط کمی افزایش می‌یابد، اما این میزان با احتمال مربوط به زنانی که چند ماه قبل از بارداری SSRI را قطع کردند، مشابه بود. در مجموع، این محققان به این نتیجه رسیدند که درمان با SSRI در طول بارداری نباید به خاطر ترس از سقط قطع شود.

در میان سایر اثرات بالقوه، در نوزادانی که بعد از هفته ۲۰ بارداری با SSRIها مواجهه داشتند، احتمال افزایش فشارخون

صغ - متوسط، انتخاب‌های درمان روان‌شناسی مانند درمان فیزی شناختی، در ابتدا در نظر گرفته می‌شوند (Yonkers, ۲۰۱۱). در مورد افسردگی متوسط تا شدید در طول بارداری یا دوره نقاش، داروهای ضد افسردگی به همراه بعضی انواع روان درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند (کالج زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۶).

در تصویر ۱-۶۱ الگوریتمی برای درمان اختلالات خلق نمایش داده شده است. بعضی از داروها در جدول ۳-۶۱ فهرست شده است. در زنان مبتلا به افسردگی شدید، مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)، به عنوان انتخاب اولیه مطرح می‌باشند. برعکس، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز، در حال حاضر کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. در صورتی که علائم افسردگی در یک دوره ۶ هفته‌ای بهبود یابد، درمان برای حداقل ۶ ماه ادامه می‌یابد تا از عود پیشگیری شود (Wisner, ۲۰۰۲). حداقل ۶۰ درصد زنانی که قبل بارداری تحت درمان ضد افسردگی قرار می‌گیرند، در طول بارداری علائم را نشان می‌دهند. براساس مطالعه Hayes و همکاران (۲۰۱۲)، حدود سه چهارم زنانی که قبل از بارداری داروهای ضد افسردگی دریافت می‌کردند، قبل یا در اوایل بارداری، مصرف داروها را متوقف کرده‌اند. در افرادی که درمان را متوقف می‌سازند، تقریباً ۷۰ درصدشان عود را تجربه می‌کنند، در مقایسه با حدود ۲۵ درصد افرادی که درمان را ادامه می‌دهند. در صورتی که پاسخ به درمان کمتر از میزان مطلوب باشد یا عود رخ دهد، SSRI دیگری جایگزین می‌شود، یا ارجاع به روان‌پزشک توصیه می‌شود.

مطرح شده است که کمبودهای متعدد مربوط به رژیم غذایی ارتباطی با افسردگی پری‌ناتال دارند (Yonkers, ۲۰۱۱). مکمل‌هایی مانند اسیدهای چرب امگا - ۳، آهن، فولات، ریوفلاوین، ویتامین D، کلسیم، و DHA^۱ مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (Keenan, ۲۰۱۴؛ Miller, ۲۰۱۳). با این حال، در حال حاضر شواهد برای توصیه به استفاده از این مکمل‌های غذایی بدین منظور، کافی نیست.

نکته مهم این است که در متآنالیزی که اخیراً توسط Huang و همکاران (۲۰۱۴) انجام شد، این محققان یافتند که زنانی که طی بارداری از داروهای ضد افسردگی استفاده می‌کردند در معرض خطر بیشتر زایمان پیش از موعد و تولد نوزاد با وزن کم قرار داشتند. با این حال، Ray و Stowe (۲۰۱۴) در بررسی خود

ریوی مداوم نوزادان، ۶ برابر افزایش یافت (Chambers, ۲۰۰۶). بنابراین خطر کلی افزایش فشارخون ریوی کمتر از یک در هر صد نوزاد مواجهه یافته خواهد بود (Koren, ۲۰۱۲). برعکس، در یک مطالعه کوهورت بر پایه جمعیت بر روی ۱/۶ میلیون بارداری، در نوزادان مواجهه یافته، میزان افزایش فشارخون ریوی، دو برابر بیشتر بود. بر این اساس احتمال مرتبط، ۲ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد تخمین زده می‌شود (Kieler, ۲۰۱۲). در بررسی بیش از ۱۲۰۰۰۰ زن بارداری که تحت درمان ضد افسردگی قرار گرفته بودند، خطر مرتبط ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد یافت شد (Huybrechts, ۲۰۱۵).

در مجموع، بایستی خطر مادری ناشی از قطع یا کاهش دوز SSRI در طول بارداری را در مقابل افزایش خطر خفیف نوزادی سنجید (Ornoy, ۲۰۱۷). زنانی که به صورت ناگهانی داروی مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین یا سروتونین را قطع می‌کنند معمولاً نوعی از سندرم محرومیت را تجربه می‌کنند.

غیرقابل انتظار نیست که تا ۳۰ درصد از نوزادان مواجهه شده نیز علائم ترک را نشان می‌دهند. علائم مشابه ترک اپیوئید است، اما معمولاً شدت کمتری دارد. سندرم محرومیت SSRI نوزادی خود محدودشونده است و نوزاد ندرتاً بیش از ۵ روز در بیمارستان می‌ماند (Koren, ۲۰۰۹). در حال حاضر، شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر اثرات عصبی رفتاری طولانی‌مدت مواجهه جنین با این داروها وجود ندارد (Koren, ۲۰۱۲). Grzeskowiak و همکاران (۲۰۱۶) هیچ‌گونه افزایش خطر مشکلات رفتاری را در کودکان ۷ ساله‌ای که قبل از تولدشان در معرض داروی ضد افسردگی قرار گرفتند، گزارش نکردند.

برخی از داروهای سایکوتروپیک به داخل شیر ترشح می‌شوند. با این حال، در اکثر موارد سطح دارو بسیار کم یا غیرقابل تشخیص است. عوارض سوء عبارتند از تحریک‌پذیری گذرا، اختلالات خواب و کولیک.

درمان با شوک الکتریکی. در برخی موارد لازم است در دوران بارداری برای درمان زنان دچار اختلالات خلقی مازور که به درمان دارویی پاسخ نداده‌اند از درمان با شوک الکتریکی^۱ استفاده شود. زنانی که قرار است تحت ECT قرار گیرند باید حداقل به مدت ۶ ساعت ناشتا باشند. پیش از اعمال شوک برای بیمار آنتی‌اسید سریع‌الاث‌ر تجویز شده و برای کاهش احتمال

آسپیراسیون، محافظت از راه هوایی انجام می‌شود. برای اجتناب از افت ناگهانی فشارخون ناشی از فشردگی آئورتوکاوال باید در زیر استخوان لگن یک سمت، یک گوه جاگذاری شود. سایر مراحل آماده‌سازی عبارت‌اند از ارزیابی گردن، قطع داروهای آنتی‌کولینرژیک غیرضروری، پایش وضعیت رحم و تعداد ضربان قلب جنین و تجویز مایعات داخل وریدی. در حین اعمال شوک باید از هیپروتیلیاسیون بیش از حد جلوگیری شود. در اغلب موارد تعداد ضربان قلب مادر و جنین و فشارخون و اشباع اکسیژن در خون مادر در طی اعمال شوک، طبیعی باقی می‌مانند.

به نظر می‌رسد در صورتی که مقدمات کار به گونه مناسبی چیده شوند خطر این درمان برای مادر و نوزاد در حد قابل قبولی باشد (Pinette, ۲۰۰۷). با این حال مواردی از پیامدهای نامطلوب مادری و پری‌ناتال نیز گزارش شده‌اند. Balki و همکارانش (۲۰۰۶) موردی را گزارش می‌کنند که در آن مادر به دنبال تجویز ECT دچار استاتوس اپی‌لپتیکوس شده و افت پایدار فشارخون که در حین درمان استاتوس اپی‌لپتیکوس اتفاق افتاده منجر به آسیب مغزی جنین شده است.

در مورد نتایج ECT در بارداری حداقل دو مطالعه انجام شده است. مطالعه قدیمی‌تر توسط Miller (۱۹۹۴) انجام شده که در آن میزان عوارض در میان ۳۰۰ بیمار، ۱۰ درصد گزارش شده است. این عوارض عبارت بودند از آریتمی جنین، خونریزی واژینال، درد شکمی و انقباضات رحمی که خودبه‌خود برطرف شدند. در زنانی که آماده‌سازی به خوبی برایشان انجام نشده بود خطر آسپیراسیون، فشار آئورتوکاوال و آلکالوز تنفسی افزایش یافته بود. در مطالعه جدیدتری که توسط Ryan و Andersen (۲۰۰۹) انجام شده است ۳۳۹ بیمار مورد بررسی قرار گرفته‌اند که بدون شک از برخی جهات شبیه مطالعه قدیمی‌تر بوده‌اند. در اغلب این بیماران، ECT برای درمان افسردگی به کار رفته و ۷۸٪ در حصول این هدف موفق بوده است. میزان عوارض مادری مرتبط با ECT، ۵٪ و میزان عوارض پری‌ناتال مرتبط با ECT (شامل دو مورد مرگ جنین) ۳٪ گزارش شده است. با توجه به تمام این موارد ما با نظر Richards (۲۰۰۷) موافقیم که معتقد است ECT در دوران بارداری "کم‌خطر" نیست و باید برای زنانی استفاده شود که افسردگی‌شان به درمان‌های دارویی قوی پاسخ نمی‌دهد.

1- Electroconvulsive Therapy

ناهنجاری‌های قلبی را در مقایسه با مطالعات پیشین نشان می‌دهند (Micromedex، ۲۰۱۶؛ Paterno، ۲۰۱۷). با این حال، اکوکاردیوگرافی از جنین توسط بسیاری از متخصصین در جنین‌های مواجهه توصیه می‌شود. شواهد محدودی وجود دارد که لیتیم در شیر مادر می‌تواند هنگامی که دفع آن به طور مثال در اثر دهیدراتاسیون و عدم بلوغ مختل شود اثر نامطلوبی بر روی نوزاد بگذارد (Davanzo، ۲۰۱۱). با این حال، استفاده از لیتیم در مادران دارای جنین سالم و ترم نسبتاً بی‌خطر است. بحث کامل‌تری از سایر داروهای تثبیت‌کننده خلق و داروهای ضد سایکوز در فصل ۱۲ آورده شده است.

سایکوز پس از زایمان

این اختلال شدید معمولاً یک اختلال دوقطبی است اما می‌تواند ناشی از افسردگی ماژور نیز باشد (انجمن متخصصان روانپزشکی آمریکا، ۲۰۱۳). میزان بروز این اختلال ۱ در هر ۱۰۰۰ مورد زایمان تخمین زده شده است و در زنانی که نخستین بارداری خود را تجربه می‌کنند، به ویژه در آنهایی که دچار مشکلات مامایی می‌شوند شایع‌تر است (Bergink، ۲۰۱۱؛ Blackmore، ۲۰۰۶). این اختلال در اغلب موارد طی ۲ هفته پس از زایمان بروز می‌کند. در یک مطالعه مورد - شاهدهی بر روی زنان زایمان کرده‌ای که اولین اپیزود سایکوز زندگی خود را تجربه کرده بودند، مدت زمان متوسط شروع علائم روانی ۸ روز پس از زایمان بود و طول متوسط اپیزود سایکوز ۴۰ روز بود (Bergink، ۲۰۱۱). از آنجا که افراد مبتلا به بیماری روانپزشکی زمینه‌ای، با احتمال ۱۰ تا ۱۵ بیشتر دچار عود بعد از زایمان می‌شوند، پایش دقیق ضروری است.

مهم‌ترین ریسک فاکتور سایکوز پس از زایمان، سابقه ابتلا به بیماری دوقطبی است. این زنان به طور تیپیک علائم بیماری را زودتر (۱ تا ۲ روز پس از زایمان) بروز می‌دهند (Heron، ۲۰۰۷، ۲۰۰۸). نشانه‌های سرخوشی عبارتند از احساس هیجان و «در عرش بودن»، عدم نیاز به خواب و یا ناتوانی در خوابیدن، احساس فعال و پرانرژی بودن و «پر حرفی». زنان مبتلا علائم گيجی و اختلال موقعیت‌یابی دارند، اما ممکن است اپیزودهایی از بهبودی نیز داشته باشند.

خطر عود سایکوز پس از زایمان در بارداری بعدی ۵۰ درصد است. به همین دلیل Bergink و همکاران (۲۰۱۲) توصیه می‌کنند در زنانی که سابقه ابتلا به سایکوز پس از زایمان دارند،

اختلال دوقطبی و اختلالات مرتبط با آن

بر اساس نظریه‌های مبتنی بر مدل بی‌هداشت روان (۲۰۱۰)، شیوع اختلال دوقطبی - افسردگی در طول عمر ۳/۹ درصد است. هیچ تلاقی در شیوع اختلالات دوقطبی میان زنان باردار و زنان غیرباردار سن باروری وجود ندارد (Yonkers، ۲۰۱۱). اختلال دوقطبی - شیدایی دارای یک جزء ژنتیک قوی بوده و با جهش‌های احتمالی بر روی کروموزوم‌های ۱۶ و ۸ مرتبط است (Jones، ۲۰۰۷). خطر بروز بیماری در هر دو قل دوقلوهای تک تخمی ۷۰-۴۰ درصد بوده و خطر بروز در بستگان درجه یک، ۱۰-۵٪ است (Muller-Oerlinghausen، ۲۰۰۲).

دوره‌های افسردگی حداقل ۲ هفته طول می‌کشند. در سایر مواقع اپیزودهای شیدایی دیده می‌شود. این اپیزودها از هم مجزا بوده و در طی آنها خلق بیمار به گونه‌ای غیرطبیعی بالا، خوش یا تحریک‌پذیر است. علل ارگانیکی که می‌توانند به طور بالقوه باعث شیدایی شوند عبارت‌اند از مصرف مواد، هیپرتیرویدیسم و تومورهای سیستم اعصاب مرکزی. با این حال نکته مهم این است که بارداری اغلب سبب قطع دارو توسط مادر می‌شود که خود را به صورت افزایش ۲ برابری خطر عود در دوران بارداری نشان می‌دهد (Viguera، ۲۰۰۷). تا ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به افسردگی - شیدایی دست به خودکشی می‌زنند.

اختلال دوقطبی در بارداری

این بیماری با پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال مانند تولد پیش از موعد در ارتباط بوده است (Mei-Dan، ۲۰۱۵). DiFlorio و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند که زنانی که عوارض بارداری را تجربه می‌کنند، با احتمال بیشتری دچار دوره‌های شیدایی (مانیا) یا افسردگی می‌شوند. زنانی که تمایل به شیدایی دارند، در دوره پس از زایمان زودتر دچار تشدید بیماری می‌شوند.

درمان تیپیک اختلال دوقطبی شامل داروهای تثبیت‌کننده خلق نظیر لیتیم، والپروئیک اسید و کاربامازپین و همچنین داروهای ضد سایکوز است (جدول ۳-۶۱ را ببینید). درمان اختلال دوقطبی در دوران بارداری پیچیده است و می‌بایست با کمک یک متخصص روان‌پزشک انجام شود. تصمیمات درمانی عبارتند از مقایسه خطر در مقابل فواید استفاده از داروهای تثبیت‌کننده خلق که برخی تراتوژن هستند. به طور مثال، داروی لیتیم با آنومالی‌های اِبتستین در نوزادان مواجه شده با دارو مرتبط شده است. با این حال، مطالعاتی که اخیراً انجام شده‌اند خطر کمتری از

لپتیم بلافاصله پس از زایمان آغاز شود.

سیر بالینی اختلال دوقطبی همراه با سایکوز پس از زایمان مشابه سیر بالینی این بیماری در زنان غیرباردار است. این بیماران معمولاً باید بستری شده و تحت درمان دارویی قرار گیرند و در درازمدت تحت نظر روانپزشک باشند. زنان سایکوتیک ممکن است دچار هذیان‌هایی شوند که منجر به آسیب‌زدن به خود یا نوزادشان شود. برخلاف زنان مبتلا به افسردگی غیرسایکوتیک، این زنان ممکن است دست به کشتن نوزادشان بزنند، اگرچه این مسأله ناشایع است (Kim, ۲۰۰۸). در اکثر موارد زنان مبتلا به سایکوز پس از زایمان نهایتاً دچار سرخوشی - افسردگی سایکوتیک مزمن و عودکننده می‌شوند.

■ اختلالات اضطرابی

این اختلالات که نسبتاً شایع هستند (شیوع کلی، ۱۸ درصد است) شامل حملات هراس، اختلال هراسی، اختلالات اضطرابی اجتماعی، فوبیاهای خاص، اختلال اضطراب جدایی، و اختلال اضطراب منتشر می‌شوند. مشخصه همه این اختلالات، ترس غیرمنطقی، احساس فشار و نگرانی است که با تغییرات فیزیولوژیک از قبیل لرزیدن^۱، تهوع، حملات گرگرفتگی یا سرما، سیاهی رفتن چشم‌ها، تنگی نفس، بی‌خوابی و تکرر ادرار همراهاند (Schneier, ۲۰۰۶). برای درمان این اختلالات از روان‌درمانی به همراه دارو (مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های مونوآمین اکسید و ...) استفاده می‌شود.

اختلالات اضطرابی در دوران بارداری

علیرغم این که شیوع اختلالات اضطرابی در زنان واقع در سنین بارداری نسبتاً زیاد است اما کمتر به این اختلالات در دوران بارداری توجه ویژه شده است. اکثر گزارشات به این نتیجه رسیدند که اختلاف در بروز این بیماری‌ها در زنان باردار و غیرباردار وجود ندارد. یک آنالیز اخیر که بر روی ۲۶۸ زن باردار مبتلا به اختلال اضطراب منتشر انجام شد نشا داد که هم علایم و هم شدت اضطراب در طول باردای کاهش پیدا کرد (Buist, ۲۰۱۱).

Ross و McLean (۲۰۰۶) براساس مطالعه مروری خود به این نتیجه رسیدند که برخی از اختلالات اضطرابی ممکن است بر روی مادر و جنین تأثیرات مهمی داشته باشند. برخی از این پیامدها عبارتند از زایمان پیش از موعد و محدودیت رشد جنین و

هم‌چنین تکامل ضعیف عصبی رفتاری (Van den Bergh, ۲۰۰۵). به نظر می‌رسد کودکانی که در رحم با اضطراب مادر مواجهه داشته‌اند در معرض خطر بیشتری برای اختلالات متعدد عصبی روانی نظیر اختلال کمبود توجه/ بیش‌فعالی (ADHD) قرار دارند. Hunter و همکاران (۲۰۱۲) نوزادان ۶۰ مادر مبتلا به یک اختلال اضطرابی را مورد آنالیز قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که باز و بسته شدن حسی شنوایی (بازتابی از انتقال عصبی مهاری) به خصوص در فرزندان زنان درمان نشده مختل می‌باشد. از سوی دیگر طبق یافته‌های Littleton و همکارانش (۲۰۰۷) هیچگونه رابطه‌ای میان "نشانه‌های اضطرابی" و افزایش نتایج نامطلوب بارداری وجود ندارد. یک استثنای مهم، ارتباط این نشانه‌ها با افسردگی پس از زایمان است (Vythilingum, ۲۰۰۸).

درمان اختلالات اضطرابی

اختلالات اضطرابی را می‌توان به طور مؤثری در دوران بارداری به کمک سایکوتراپی، درمان شناختی رفتاری یا دارودرمانی کنترل کرد. اختلالات خلق و اختلالات اضطرابی در بیش از نیمی از وجود دارند (Frieder, ۲۰۰۸). داروهای ضد افسردگی فهرست شده در جدول ۳-۶۱ اغلب خط اول درمان دارویی هستند.

از بنزودیازپین‌ها نیز به طور متداولی جهت درمان اختلالات اضطرابی یا هراس قبل یا حین بارداری استفاده می‌شود. مطالعات مورد - شاهدهی ابتدایی، استفاده از این داروهای سرکوب‌کننده سیستم اعصاب مرکزی را با افزایش خطر شکاف کام و لب مرتبط دانستند. با این حال، متاآنالیز اخیر که شامل بیش از یک میلیون بارداری مواجهه شده با این داروها بود، خطر تراژون بودن این داروها را تأیید نکرد (Enato, ۲۰۱۱). مصرف بنزودیازپین‌ها به ویژه در سه ماهه سوم بارداری می‌تواند سبب بروز سندرم قطع در نوزاد شود که به مدت چند روز تا چند هفته پس از زایمان پایدار می‌ماند.

اختلالات طیف اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی یکی از اشکال مهم بیماری‌های روانی است که شیوعش در بزرگسالان ۱/۱ درصد است (مؤسسه ملی سلامت

■ اسکیزوفرنی در دوران بارداری

براساس اغلب مطالعات به نظر نمی‌رسد میزان پیامدهای نامطلوب بارداری افزایش یافته باشد. با این حال در مطالعاتی که در سوئد انجام شده است نشان داده شده که میان اسکیزوفرنی و افزایش پیامدهای نامطلوب پره‌ناتال (شامل وزن کم هنگام تولد، محدودیت رشد جنین و زایمان پیش از موعد) ارتباط وجود دارد (Bennedsen, ۱۹۹۹). در مطالعه‌ای که توسط Jablensky و همکارانش (۲۰۰۵) در استرالیا بر روی بیش از ۳۰۰۰ مورد بارداری در زنان اسکیزوفرنیک انجام شد مشخص شد که میزان جداسازی جفت ۳ برابر و "دیسترس جنینی" ۱/۴ برابر شده است. البته تعریف دیسترس جنینی در این مطالعه به وضوح بیان نشده بود.

از آنجایی که در صورت قطع درمان، خطر عود اسکیزوفرنی بالا است توصیه می‌شود درمان در دوران بارداری ادامه پیدا کند. در حالی که ۴۰ سال است که داروهای آنتی‌سایکوتیک معمولی یا "تیپیک" برای اینگونه بیماران تجویز می‌شوند، شواهدی مبنی بر اینکه داروهای فهرست شده در جدول ۳-۶۱ می‌توانند باعث ایجاد عوارض نامطلوب جنینی یا مادری شوند وجود ندارد (McKenna, ۲۰۰۵; Robinson, ۲۰۱۲; Yaeger, ۲۰۰۶). از آنجایی که در مورد داروهای آنتی‌سایکوتیک "آتیپیک" اطلاعات کمتری در دست است کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶b) پیشنهاد می‌کند که از این داروها به صورت روتین در زنان باردار و زنان شیرده استفاده نشود. سازمان غذا و دارو (۲۰۱۱) در پاسخ به گزارشات مربوط به عوارض جانبی، بیانیه‌ای در رابطه با ایمنی دارویی منتشر کرد که به پزشکان در رابطه با برخی داروهای آنتی‌سایکوتیک هشدار می‌داد. این عوارض با علائم خارج هرمی و علائم قطع در نوزاد که مشابه سندرم رفتاری نوزاد که در نوزادان مواجه شده با مهارکننده‌های اختصاصی بازبرداشت سروتونین دیده می‌شود، مرتبط دانسته شده‌اند.

اختلالات تغذیه و خوردن

یکی از این اختلالات بی‌اشتهایی عصبی^۴ است که در آن بیمار

اختلالات طیف اسکیزوفرنی با اختلال در یک یا چند نوسان زیر مشخص می‌شوند: هذیان، توهم، تفکر سازمان‌یافته، رفتار حرکتی غیرطبیعی یا سازمان‌یافته و سرنوشت منفی. تکنیک‌های تصویربرداری مغز از قبیل PET^۱ و fMRI^۲ نشان داده‌اند که اسکیزوفرنی یک بیماری دژنراتیو مغزی است. ناهنجاری‌های آناتومیک غیرواضح در مراحل اولیه زندگی وجود دارند و با گذشت زمان بدتر می‌شوند.

این بیماری یک جزء ژنتیکی قوی دارد و در ۵۰ درصد موارد در هر دو قل دوقلوهای تک تخمی دیده می‌شود. در صورتی که یکی از والدین مبتلا به اسکیزوفرنی باشد خطر بروز در فرزندان ۵-۱۰ درصد است. برخی از داده‌ها، از جمله وجود رابطه قوی بین اسکیزوفرنی و سندرم ولوکار دیوفاسیال^۳ مطرح‌کننده این احتمال هستند که ژن‌های مرتبط با اسکیزوفرنی بر روی کروموزوم ۲۲q۱۱ قرار دارند (Murphy, ۲۰۰۲). اما مطالعات نقش‌برداری ژنی پیچیده به وضوح نشان داده‌اند که اسکیزوفرنی با یک ژن یا جهش منفرد ارتباط ندارد. در عوض، واریان‌های متعددی از DNA وجود دارند که با یکدیگر تعامل کرده و سبب بروز اسکیزوفرنی می‌شوند (Kukshal, ۲۰۱۲). سایر عوامل خطر احتمالی برای بروز اسکیزوفرنی در جنین عبارت‌اند از آرمی فقر آهن در مادر، دیابت و تنش‌های حاد در مادر (Insel, ۲۰۰۸; Malaspina, ۲۰۰۸; Van Lieshout, ۲۰۰۸). قطعی بودن تأثیر این عوامل خطرزا و همچنین ابتلاء مادر به عفونت آنفلوآنزای A در ایجاد اسکیزوفرنی در نوزاد هنوز اثبات نشده است.

نشانه‌های بیماری در حدود سن ۲۰ سالگی ظاهر می‌شوند و به طور شایع عملکرد روانی اجتماعی و شغلی فرد با گذشت زمان بدتر می‌شود. از آنجایی که سن شروع بیماری در زنان کمی بالاتر از مردان بوده و استعداد آنها برای ابتلا به اوتیسم و سایر ناهنجاری‌های تکاملی عصبی کمتر است برخی از پژوهشگران احتمال می‌دهند استروژن نقش حفاظتی داشته باشد. زنان مبتلا ممکن است قبل از ظهور نشانه‌ها ازدواج کرده و باردار شوند. می‌توان انتظار داشت که در صورت درمان مناسب، نشانه‌های بیمار کاهش یافته یا از بین بروند. طی ۵ سال نخست پس از ظهور اولین علامت بیماری، ۶۰ درصد از بیماران عملکرد اجتماعی خود را باز می‌یابند، ۵۰ درصد در شغلی استخدام می‌شوند، ۳۰ درصد دچار معلولیت ذهنی شده و ۱۰ درصد نیاز به بستری دائمی پیدا می‌کنند (انجمن روانپزشکان آمریکا، ۲۰۱۳).

1- Positron Emission Tomography

2- Functional MRI

3- Velocardiofacial syndrome

4- anorexia nervosa

کارشناس تغذیه انجام شود (انجمن تغذیه آمریکا، ۲۰۰۶). درمان روان‌شناختی، اساس درمان زنان مبتلا به اختلالات خوردن است و معمولاً شامل درمان رفتاری شناختی است. بی‌اشتهایی عصبی در اغلب موارد به تعاملات انگیزشی به همراه برنامه‌ریزی و عده‌های غذایی پاسخ می‌دهد (Cardwell، ۲۰۱۳). زنان مبتلا به اختلالات خوردن، بعد از وضع حمل، بیشتر مستعد افسردگی بعد از زایمان هستند. زنان مبتلا به پرخوری عصبی، بعد از وضع حمل به علت نگرانی از نظر شکل بدن خود، ریسک ویژه‌ای برای بازگشت بیماری دارند.

اختلالات شخصیت

مشخصه این اختلالات عبارت است از استفاده مزمن از مکانیسم‌های سازگاری خاص به گونه‌ای نامناسب، کلیشه‌ای و ناسازگارانه. این صفات شخصیتی سفت و سخت و انعطاف‌ناپذیر هستند. انجمن روانپزشکان آمریکا (۲۰۱۳) سه گروه از اختلالات شخصیتی را شناسایی کرده است:

۱. اختلالات شخصیتی پارانویید، اسکیزوئید و اسکیزوتیپال که مشخصه آنها غیرعادی و عجیب و غریب بودنشان است.
۲. اختلالات شخصیتی نمایشی، خودشیفته، ضداجتماعی و مرزی که مشخصه همگی آنها نمایشی بودن حرکات فرد همراه با خودخواهی و دمدمی مزاجی است.
۳. اختلالات شخصیت اجتنابی، وابسته، وسواسی و انفعالی-تهاجمی که مشخصه همگی آنها وجود ترس و اضطراب زمینه‌ای است.

در پیدایش این اختلالات، ژنتیک و محیط نقش مهمی دارند و شیوع این اختلالات ممکن است تا ۲۰ درصد نیز برسد. اگرچه می‌توان این اختلالات را به کمک روان‌درمانی کنترل کرد اما اغلب بیماران به وجود مشکل آگاه نیستند و لذا تنها ۲۰ درصدشان به جستجوی درمان بر می‌آیند. De Genna و همکاران (۲۰۱۲) در یک مطالعه مشاهده‌ای بر روی ۲۰۲ زن مبتلا به اختلال شخصیت مرزی نشان دادند که این زنان در طول شدیدترین گذرگاه بیماری خود باردار می‌شوند. این بیماران در معرض خطر افزایش یافته بارداری در دوران نوجوانی و بارداری‌های ناخواسته قرار دارند.

حداقل وزن طبیعی بدن را حفظ نمی‌کند. در پرخوری عصبی^۱ معمولاً بیمار به صورت افراطی غذا می‌خورد و به دنبال آن اجابت مراج کرده و یا روزه‌های طولانی می‌گیرد تا وزن بدنش را در حد طبیعی حفظ کند (Zerbe، ۲۰۰۸). این اختلالات شدید در رفتارهای غذاخوری عمدتاً دختران نوجوان و زنان جوان را مبتلا کرده و میزان بروز آنها در کل عمر هر فرد ۲-۳ درصد است (مؤسسه ملی سلامت روانی، ۲۰۱۶).

Bulik و همکارانش (۲۰۰۹) در مطالعه خود پیامدهای بارداری را در میان تقریباً ۳۶۰۰ زن نروژی که از لحاظ وجود اختلالات خوردن غربالگری شده بودند مورد بررسی قرار دادند. از این میان حدود ۰/۱ درصد - ۱ نفر از هر ۱۰۲۵ نفر - دچار آنورکسی نروزا؛ ۰/۸۵ درصد - ۱ نفر از هر ۱۲۰ نفر - دچار بولیمیانروزا؛ و ۵/۱٪ دچار پرخوری افراطی بودند. میزان شیوع این اختلالات در دوران بارداری (۶٪) مشابه میزان شیوع ۶ ماهه آنها در زنان غیرباردار بود (مؤسسه ملی سلامت روانی، ۲۰۱۶). در افراد مبتلا به پرخوری افراطی خطر بروز LGA^۲ و به طور همزمان میزان انجام زایمان‌های سزارین افزایش یافته بود. تمامی اختلالات غذاخوردن به صورت تمایل به لاغر شدن شروع می‌شوند و زنان مبتلا به اختلالات مزمن خوردن ممکن است بین این زیرگروه‌ها حرکت کنند (Andersen، ۲۰۰۹).

■ اختلالات تغذیه در بارداری

خطر پیامدهای نامطلوب بارداری در هر دو نوع اختلال خوردن افزایش می‌یابد، اما در بولمی نروزا شایع‌تر است (Andersen، ۲۰۰۹؛ Hoffman، ۲۰۱۱). به طور کلی علایم اختلال خوردن طی بارداری بهبود می‌یابند و نرخ فروکش کردن بیماری می‌تواند به ۷۵ درصد نیز برسد. بالعکس، آنچه ممکن است مورد تیبیکی از هیپرامیزیس گراویداروم به نظر برسد، در حقیقت مورد جدید یا عود بولمیا نروزا یا آنورکسی نروزا باشد (Torgerson، ۲۰۰۸). همان‌طور که انتظار می‌رود، آنورکسی با تولد نوزادان کم‌وزن مرتبط است (Micali، ۲۰۰۷). خطرات دیگر مرتبط با اختلالات خوردن عبارتند از ترمیم ضعیف زخم و اشکال در شیردهی (Andersen، ۲۰۰۹). حداقل کار این است که وزن‌گیری حین بارداری در زنان با سابقه مشکوک اختلال خوردن به دقت مورد پایش قرار گیرد.

مراقبت این زنان بایستی توسط یک تیم چند تخصصی شامل یک متخصص زنان، کارشناس بهداشت روانی، و

1- bulimia nervosa

2- Large for Gestational Age *

Cardwell MS: Eating disorder during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 68(4):312, 2013

Center for Behavioral Health Statistics and Quality: Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. HHS Publication No. SMA 15-4927. NSDUH Series H-50, 2015

Cerimele JM, Vanderlip ER, Croicu CA, et al: Presenting symptoms of women with depression in an obstetrics and gynecology setting. *Obstet Gynecol* 122(2 Pt 1):313, 2013

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marren LJ, et al: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 354(6):579, 2006

Comtois KA, Schiff MA, Grossman DC: Psychiatric risk factors associated with postpartum suicide attempt in Washington state, 1992-2001. *Am J Obstet Gynecol* 199:120.e1, 2008

Conroy S, Marks MN, Schacht R, et al: The impact of maternal depression and personality disorder on early infant care. *Soc Psychiatry Epidemiol* 45(3):285, 2010

Davanzo R, Copertino M, De Cunto A, et al: Antidepressant drugs and breastfeeding: a review of the literature. *Breastfeeding Med* 6(2):89, 2011

Deecher D, Andree TH, Sloan D, et al: From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 33:3, 2008

De Genna NM, Feske U, Larkby C, et al: Pregnancies, abortions, and births among women with and without borderline personality disorder. *Women's Health Issues* 22(4):e371, 2012

Dennis CL, Dowswell T: Psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001134, 2013

Dennis CL, Ross LE, Grigoriadis S: Psychosocial and psychological interventions for treating antenatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006309, 2007

Di Florio A, Forty L, Gordon-Smith K, et al: Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry* 70(2):168, 2013

Enato E: The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 33(4):319, 2011

Flanagan T, Avalos LA: Perinatal obstetric office depression screening and treatment: implementation in a health care system. *Obstet Gynecol* 127(5):911, 2016

Flynn HA, Henshaw E, O'Mahen H, et al: Patient perspectives on improving the depression referral processes in obstetrics settings: a qualitative study. *Gen Hosp Psychiatry* 32:9, 2010

Food and Drug Administration: Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>. Accessed July 12, 2016

Frieder A, Dunlop AL, Culpepper L, et al: The clinical content of preconception care: women with psychiatric conditions. *Am J Obstet Gynecol* 199:S328, 2008

Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al: Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 106:1071, 2005

Gold KJ, Dalton VK, Schwenk TL: Hospital care for parents after perinatal death. *Obstet Gynecol* 109:1156, 2007

Goodwin RD, Keyes K, Simuro N: Mental disorders and nicotine dependence among pregnant women in the United States. *Obstet Gynecol* 109:875, 2007

Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al: The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 74(4):e321, 2013

Grzeskowiak LE, Morrison JL, Henriksen TB, et al: Prenatal antidepressant exposure and child behavioural outcomes at 7 years of age: a study within the Danish National Birth Cohort. *BJOG* 123(12):1919, 2016

Hayes RM, Wu P, Shelton RC, et al: Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 207:49.e1, 2012

Heron J, Blackmore ER, McGuinness M, et al: No "latent period" in the onset of bipolar affective puerperal psychosis. *Arch Womens Ment Health* 10:79, 2007

Heron J, McGuinness M, Blackmore ER, et al: Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG* 115(3):348, 2008

Hippman C, Oberlander TG, Honer WG, et al: Depression during pregnancy: the potential impact of increased risk for fetal aneuploidy on maternal mood. *Clin Genet* 75(1):30, 2009

Hoffman ER, Zerwas SC, Bulik CM: Reproductive issues in anorexia nervosa. *Obstet Gynecol* 6:403, 2011

Houston KA, Kaimal AJ, Nakagawa S, et al: Mode of delivery and postpartum depression: the role of patient preferences. *Am J Obstet Gynecol* 212(2):229.e1, 2015

Huang H, Coleman S, Bridge JA, et al: A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry* 36(1):13, 2014

اختلالات شخصیت در دوران بارداری احتمالاً با این بیماری‌ها در زنان غیرباردار تفاوتی ندارند. درمان برخی از این اختلالات ممکن است دشوار باشد. طبق گزارش Akman و همکارانش (۲۰۰۷) اختلالات اجتنابی، وابسته و وسواسی-جبری با افزایش شیوع افسردگی مازور پس از زایمان همراه‌اند. Magnossun و همکارانش (۲۰۰۷) میان برخی از خصوصیات شخصیتی - و نه اختلالات شخصیتی - با مصرف بیش از حد الکل ارتباط پیدا کرده‌اند که البته مصرف بیش از حد الکل لزوماً به معنای اعتیاد یا وابستگی به الکل نیست. Conroy و همکاران (۲۰۱۰) به این نتیجه رسیدند که توانایی مادر در مراقبت از نوزاد خود تنها هنگامی مختل می‌شد که اختلال شخصیت همراه با افسردگی وجود داشته باشد.

منابع

Ahokas A, Kaukoranta J, Aito M: Effect of oestradiol on postpartum depression. *Psychopharmacology* 146:108, 1999

Akman C, Uguz F, Kaya N: Postpartum-onset major depression is associated with personality disorders. *Compr Psychiatry* 48:343, 2007

Alder J, Fink N, Bitzer J, et al: Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20:189, 2007

American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for perinatal depression. Committee Opinion No. 630. May 2015, Reaffirmed 2016a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of psychiatric medication during pregnancy and lactation. Practice Bulletin No. 92. April 2008, Reaffirmed 2016b

American Dietetic Association: Position of the American Dietetic Association: nutritional intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorder. *J Am Diet Assoc* 106:2073Y2082, 2006

American Psychiatric Association: Guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 157:1, 2000

American Psychiatric Association: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). Arlington, American Psychiatric Publishing, 2013

Andersen AE, Ryan GL: Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population. *Obstet Gynecol* 114:1353, 2009

Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, et al: Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol* 124(4):655, 2014

Avalos LA, Raine-Bennett T, Chen H, et al: Improved perinatal depression screening, treatment, and outcomes with a universal obstetric program. *Obstet Gynecol* 127(5):917, 2016

Babbitt KE, Bailey KJ, Coverdale JH, et al: Professionally responsible intrapartum management of patients with major mental disorders. *Am J Obstet Gynecol* 210:27, 2014

Balki M, Castro C, Ananthanarayan C: Status epilepticus after electroconvulsive therapy in a pregnant patient. *Int J Obstet Anest* 15:325, 2006

Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, et al: Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 175:239, 1999

Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, et al: Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry* 169:609, 2012

Bergink V, van den Berg L, Koorengel KM, et al: First-onset psychosis occurring in the postpartum period: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 72(11):1531, 2011

Blackmore ER, Jones I, Doshi M, et al: Obstetric variables associated with bipolar affective puerperal psychosis. *Br J Psychiatry* 188:32, 2006

Briggs GG, Freeman RK: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed: Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015

Buist A, Gotman N, Yonkers KA: Generalized anxiety disorder: course and risk factors in pregnancy. *J Affective Dis* 131(1-3):277, 2011

Bulik CM, Von Holle A, Siega-Riz AM, et al: Birth outcomes in women with eating disorders in the Norwegian mother and child cohort (MoBa). *Int J Eat Disord* 42(1):9, 2009

فصل ۶۲



اختلالات پوستی @khu_medical

ظاهر می‌شود (Chao, ۲۰۱۱). خارش با افزایش غیرطبیعی سطح سرمی اسیدهای صفراوی مرتبط است و سطح آمینوترانسفرازهای کبدی نیز ممکن است به طور مختصر افزایش پیدا کند. پیامدهای نامطلوب جنینی با این اختلال مرتبط شده‌اند؛ این بیماری به تفصیل در فصل ۵۵ بحث شده است.

■ پمفیگوئید بارداری^۲

این بیماری تاوولی خودایمن نادر به دلیل تأثیرات مادری و جنینی‌اش قابل توجه است. ابتدا پاپول‌های خارش‌دار و پلاک‌های کهیری ایجاد می‌شوند که در اکثر موارد پس از ۱ تا ۲ هفته به وزیکول و بول تبدیل می‌شوند. ضایعات اغلب در اطراف ناف پراکنده‌اند و اغلب بر روی سطوح پوستی به جز غشاهای مخاطی، کف سر و صورت ایجاد می‌شوند (تصویر ۱-۶۲).

این بیماری که در گذشته هرپس بارداری^۳ نامیده می‌شد به ویروس هرپس ارتباطی ندارد. این بیماری در نتیجه یک واکنش اولیه میان آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین G (IgG) مادری بر علیه کلاژن نوع XVII که در غشای پایه پوست و اپی‌تلیوم آمینیونی نیز یافت می‌شوند رخ می‌دهد (Kelly, ۱۹۸۸؛ Shimanovich, ۲۰۰۲). کلاژن نوع XVIII بولوس پمفیگوئید ۱۸۰ (BP180) نیز نامیده می‌شود. اتوآنتی‌بادی که به کلاژن نوع XVII در آمینیون یا پوست متصل می‌شود، کمپلمان را فعال می‌کند تا کموتاکسی ائوزینوفیل به کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی موجود در غشای پایه افزایش یابد. دگرانوله شدن ائوزینوفیل‌ها سبب آسیب دیدن محل اتصال درم - اپی‌درم و تشکیل تاول می‌شود (Engineer, ۲۰۰۰).

درماتوزهای اختصاصی بارداری

بیماری‌های پوستی که مختص بارداری نیستند

درمان بیماری‌های پوستی

هرپس بارداری^۱ که معمولاً درماتیت هرپتی‌فرم نامیده می‌شود، ضایعه هرپتی‌فرم چند شکلی سطحی است که با ضایعات تاوولی، پوسچولی، وزیکولی، قرمز رنگ مشخص می‌شود.

J. Whitridge Williams (1903)

درماتوزهای اختصاصی بارداری

چهار درماتوز منحصر به بیماری عبارتند از کلاستاز داخل کبدی بارداری، پاپول‌ها و پلاک‌های کهیری خارش‌دار دوران بارداری (PUPPP)، ضایعات آتوپیک دوران بارداری (AEP) و پمفیگوئید بارداری (جدول ۱-۶۲). این اختلالات به صورت گروهی در ۵ درصد از بارداری‌ها دیده می‌شوند (Chander, ۲۰۱۱). تظاهر بیرونی این اختلالات ممکن است مشابه یکدیگر یا سایر اختلالات پوستی باشد و خارش ویژگی مشترک هر چهار بیماری است. تنها کلاستاز داخل کبدی و پمفیگوئید بارداری با پیامدهای نامطلوب جنینی مرتبط شده‌اند.

■ کلاستاز داخل کبدی بارداری

این اختلال که در گذشته خارش دوران بارداری نامیده می‌شد، در ۰/۵ درصد بارداری‌ها دیده می‌شود (Wikstrom Shemer, ۲۰۱۳). برخلاف سایر درماتوزهای اختصاصی بارداری، هیچ ضایعه پوستی اولیه‌ای ندارد. ندرتاً پیش از بروز خارش، یک راش

1- Herpes Gestationis
3- Herpes gestationis

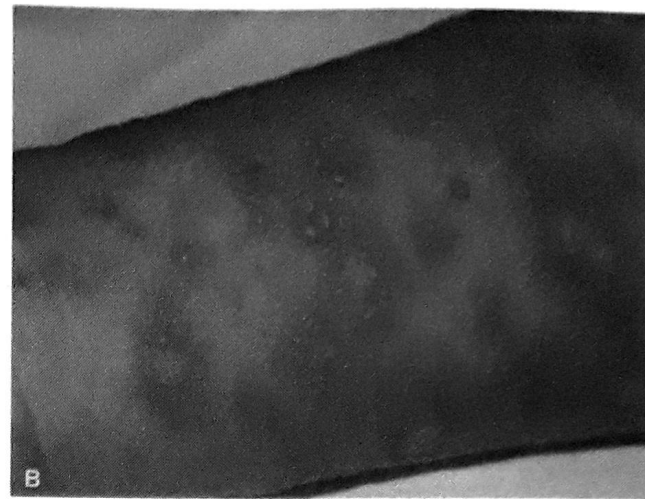
2- Pemphigoid gestationis

| جدول ۱-۶۲. درماتوزهای اختصاصی بارداری | | | | |
|--|------|--|---|--|
| اختلال | شیوع | ضایعه شاخص | اثرات سوء بارداری | درمان |
| کنساز بارداری | شایع | ضایعه اولیه وجود ندارد، خراش‌های ثانویه ناشی از خاراندن پوست | افزایش موربیدیت | داروهای ضد خارش، کلستیرامین، اورتوگاسی کولیک اسید |
| پاپول‌ها و پلاک‌های کهیری خارش‌دار بارداری (PUPPP) | شایع | پاپول‌ها یا پلاک‌های خارش‌دار اریتماتو، لکه‌ای یا جنرالیزه بر روی شکم، ران‌ها، باسن به ویژه درون استریاها، اما بدون درگیری ناف | ندارد | |
| بثورات آتوپیک بارداری (AEP) | | | ندارد | داروهای ضد خارش، نرم‌کننده‌ها، کورتیکواستروئیدهای موضعی، در صورت شدید بودن از استروئیدهای خوراکی استفاده شود |
| اکزما بارداری | شایع | لکه‌های خشک، قرمز و پوسته‌ریزی دهنده بر روی سطوح فلکسور اندام‌ها، گردن و صورت | | |
| خارش بارداری | شایع | پاپول‌های خارش‌دار قرمز رنگ ۱ تا ۵ میلی‌متری بر روی سطوح اکستانسور، تنه | | |
| فولیکولیت خارش‌دار بارداری | نادر | پاپول‌های قرمز رنگ کوچک، پوسچول‌های استریل روی تنه | | |
| پمفیگوتید بارداری | نادر | پلاک‌ها، وریکول‌ها و بول‌های پاپول‌ها خارش‌دار اریتماتو، درگیری شکم و اغلب ناف، اندام‌ها | زایمان پیش از موعد، محرومیت رشد جنین، ضایعات گذرای نوزادی | |

بارداری

پمفیگوتید بارداری معمولاً طی سه ماهه دوم یا سوم بارداری آغاز می‌شود، اما شروع یا شعله‌ور شدن آن پس از زایمان هم شایع است (Lawley, ۱۹۷۸). سیر بیماری اغلب با شدید و فروکش پیش از بارداری و شعله‌ور شدن طی بارداری مشخص می‌شود. ارتباط پمفیگوتید بارداری با زایمان پیش از موعد و محدودیت رشد جنین به خصوص در بیماری با شروع زودرس و به همراه تاول محتمل است (Chi, ۲۰۰۹; Al-Saif, ۲۰۱۶). علت این امر می‌تواند در تئوری، ناکفایتی جفتی ناشی از رسوب

پمفیگوتید بارداری در اکثر موارد طی اولین بارداری رخ می‌دهد و ممکن است ندرتاً با بیماری تروفوبلاستیک بارداری مرتبط باشد (Matsumoto, ۲۰۱۳; Takatuska, ۲۰۱۲). اکثر بارداری‌های بعدی نیز معمولاً زودتر و شدیدتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند (Tani, ۲۰۱۵). میزان بروز بیماری در افراد سفیدپوست بیشتر است و سایر بیماری‌های خودایمنی در زنان مبتلا شایع‌ترند (Schornick, ۱۹۸۴, ۱۹۹۲).



تصویر ۱-۶۲ بمفیگوئید بارداری. A. ضایعات شکمی به طور کلاسیک ناف را درگیر می‌کنند. B. ضایعات روی مچ دست و ساعد در اینجا نشان داده شده‌اند.

تهدیدکننده حیات هستند. نمونه‌های آن عبارتند از سندرم استیون جانسون و نکرولیز اپیدرمی توکسیک (Stern, ۲۰۱۲). بیوپسی از پوست و ارزیابی آنتی‌بادی‌های سرمی می‌تواند مفید باشد. رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانت بافت پوست استاندارد طلایی است و جزء C3 کمپلمان و گاهی اوقات IgG حین اپی‌درم و درم در طول غشای پایه رسوب می‌کنند (Katz, ۱۹۷۶). همچنین در بسیاری از موارد، آنتی‌بادی‌های IgG در گردش علیه کلاژن نوع XVII ممکن است در سرم بیماران تشخیص داده شود (Powell, ۲۰۰۵; Sitaru, ۲۰۰۴).

خارش می‌تواند شدید باشد. در اوایل سیر بیماری کورتیکواستروئیدهای موضعی با قدرت بالا و آنتی‌هیستامین‌های خوراکی می‌توانند مؤثر باشند. پردنیزون خوراکی ۰/۵ تا ۱ mg/kg روزانه که به صورت تدریجی به دوز نگه‌دارنده کاهش داده شود جهت تسکین و همچنین مهار ضایعات جدید استفاده می‌شود. در موارد مقاوم به درمان از پلاسمافرز یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی با دوز بالا (IVIg) استفاده می‌شود (Huilaia, ۲۰۱۵; Ko, ۲۰۱۴; Van de Wiele, ۱۹۸۰).

■ پاپول‌ها و پلاک‌های کهیری خارش‌دار دوران بارداری (PUPPP)

این درماتوز نسبتاً شایع اختصاصی بارداری با پاپول‌های اریتماتو ۱ تا ۲ میلی‌متری بسیار خارش‌دار که به هم پیوسته و پلاک‌های

IgG و کمپلمان در طول غشای پایه آمینونیک باشد (Huilaia, ۲۰۱۳). به همین دلیل، نظارت و پایش پیش از زایمان بارداری‌های همراه با این بیماری حیاتی است.

در ۵ تا ۱۰ درصد از نوزادان، انتقال پاسیو آنتی‌بادی‌های IgG از مادر می‌تواند سبب بروز ضایعات پوستی مشابهی در نوزاد شود (Erickson, ۲۰۰۲). این ضایعات تنها نیازمند مراقبت از زخم هستند و با کاهش سطح IgG‌های منتقل شده به صورت پاسیو طی چند هفته به طور خودبه‌خود بهبود می‌یابند. ضایعات پوستی مادر به آهستگی پس از زایمان بدون برجا گذاشتن اسکار بهبود می‌یابند و اکثر زنان پس از ۶ ماه کاملاً بهبود یافته‌اند (Jenkins, ۱۹۹۹). با این حال در برخی از بیماران بهبودی طولانی می‌شود و ممکن است طی دوره‌های قاعدگی یا با مصرف داروهای جلوگیری از بارداری خوراکی بیماری تشدید شود (Semkova, ۲۰۰۹).

تشخیص و درمان

این ضایعات ممکن است پیش از بروز تاول، شبیه PUPPP باشند. تشخیص‌های دیگر عبارتند از پسوریازیس پوسچولار بارداری، درماتیت هرپتی فرم، اریتم مولتی فرم، درماتوز تاولی خطی IgA، کهیر، درماتیت تماسی آلرژیک، بولوس پمفیگوئید و ضایعات آتوپیک بارداری (Lipozencic, ۲۰۱۲). سندرم‌های تاولی ناشی از دارو نیز می‌بایست رد شوند، چرا که برخی



تصویر ۲-۶۲ پاپول‌ها و پلاک‌های کهیری خارش‌دار بارداری (PUPPP) که پاپول‌های کوچکی در باسن و ران و بر روی استریاهای بارداری دیده می‌شوند.

نمی‌کنند. سابقه آتوپی و ویژگی‌های ضایعات کمک زیادی به تشخیص می‌کنند.

اگزمای بارداری ظاهری مشابه اگزمای معمول دارد، اما در دوران بارداری آغاز می‌شود. این بیماری شایع‌ترین درماتوز اختصاصی بارداری است و پوست مبتلا دچار لکه‌های خشک، ضخیم، پوسته‌دار و قرمزی می‌شود که در نواحی فلکسور اندام‌ها، نوک پستان، گردن و صورت ایجاد می‌شوند. بالعکس، خارش بارداری که Prurigo of gergnanoy نیز نامیده می‌شود با پاپول‌ها یا ندول‌های ۵ تا ۱۰ میلی‌متری خارش‌دار و اریتماتوی مشخص می‌شود که معمولاً بر روی سطوح اکستنسور و تنه یافت می‌شوند. فولیکولیت خارش‌دار بارداری نادر است و با پاپول‌های فولیکولار اریتماتو و پوسچول‌های استریل که غالباً بر روی تنه هستند مشخص می‌شود. شروع تمامی این اختلالات در سه ماهه دوم یا سوم بارداری است، با این حال اگزمای بارداری ممکن است زودتر از سایرین ایجاد شود. تمامی ضایعات با زایمان بهبود می‌یابند، اما ممکن است تا ۳ ماه پس از زایمان نیز پایدار بمانند. عود در بارداری‌های بعدی متغیر اما شایع است.

تشخیص با رد سایر علل صورت می‌گیرد. سطح سرمی اسیدهای صفراوی تا غلظت مورد انتظار در بارداری افزایش می‌یابد و سطح آمینوترانسفرازها طبیعی است. سرولوژی اختصاصی پمفیگوئید بارداری، منفی است. در بسیاری از زنان

کهیری ایجاد می‌کنند و با سیر خوش‌خیم در بارداری مشخص می‌شود (Rudolph, ۲۰۰۵). به‌طور نادر، شروع بیماری در دوره پس از زایمان هم گزارش شده است (Park, ۲۰۱۳). راش در ۹۷ درصد زنان شکم و قسمت پروگزیمال ران را درگیر می‌کند (تصویر ۲-۶۲). ضایعات اغلب در ابتدا درون استریاها شکل می‌گیرند، اما ناحیه دور ناف را درگیر نمی‌کنند. ندرتاً ممکن است صورت و کف دست و پا نیز درگیر شود (High, ۲۰۰۵). این بیماری در زنان سفیدپوست و نولی‌پار، بارداری چندقلویی و جنین پسر بیشتر دیده می‌شود (Regnier, ۲۰۰۸). ندرتاً بیماری در بارداری‌های بعدی عود می‌کند (Ahmadi, ۲۰۰۵). علت این بیماری ناشناخته است، اما پایه خودایمنی درگیر نمی‌باشد (Lawley, ۱۹۷۹).

PUPPP را می‌توان با تعدادی از ضایعات پوستی مقایسه کرد. برخی از این ضایعات عبارتند از درماتیت تماسی، واکنش دارویی، گزانتیم ویروسی، نیش حشرات، آلودگی به گال، پتریازیس روزه‌آ و سایر درماتوزهای اختصاصی بارداری، هم‌چنین ممکن است این اختلال مشابه پمفیگوئید بارداری در مراحل ابتدایی که هنوز تاول نزده است باشد. در موارد نامشخص، بیوپسی از پوست و منفی بودن آنتی‌بادی سرمی علیه کلاژن نوع XVII به افتراق این دو بیماری کمک می‌کند. خارش معمولاً به درمان با داروهای آنتی‌هیستامین خوراکی، مرطوب‌کننده‌های پوستی و کورتیکواستروئیدهای موضعی پاسخ می‌دهد. تعداد کمی از زنان جهت از بین رفتن خارش شدید به کورتیکواستروئیدهای سیستمیک نیاز پیدا می‌کنند (Scheinfeld, ۲۰۰۸).

PUPPP معمولاً طی چند روز پس از زایمان بهبود می‌یابد و اسکاری بر جای نمی‌گذارد. با این حال در ۱۵ تا ۲۰ درصد زنان، علائم ۲ تا ۴ هفته پس از زایمان پایدار می‌مانند (Vaughan Jones, ۱۹۹۹).

■ بثورات آتوپیک بارداری (AEP)

این اصطلاح از نظر برخی از متخصصین (اما نه همه) سه اختلال که در گذشته به طور مجزا تعریف می‌شوند را دربرمی‌گیرد: اگزمای بارداری، خارش بارداری و فولیکولیت خارش‌دار بارداری (Ambros-Rudolph, ۲۰۰۶). دوسوم زنان مبتلا به AEP تغییرات اگزماتوی گسترده دارند، در حالی که یک‌سوم دیگر ضایعات پاپولار دارند (آکادمی پوست آمریکا، ۲۰۱۱). این اختلالات به عنوان یک گروه هیچ خطر سوئی را متوجه جنین



تصویر ۳-۶۲ پسوریازیس پوسچولر جنرالیزه بارداری با پلاک‌های قرمز رنگ و گاهی خارش‌دار مشخص می‌شود که در اطراف آن پوسچول‌های استریل وجود دارد که بزرگ شده و سپس کراست پوسته‌ریزی دهنده تشکیل می‌دهند.

محدود می‌شود (Chien, ۲۰۱۶).

■ پسوریازیس و پسوریازیس پوسچولر

سیر این درماتوز مزمن نیز در دوران بارداری متغیر است، با این حال شعله‌ور شدن بیماری غیر شدید پس از زایمان شایع است (Oumeish, ۲۰۰۶). در ابتدا می‌توان نرم‌کننده‌ها به تنهایی تجویز کرد، و بعد کورتیکواستروئیدهای موضعی با قدرت کم تا متوسط به آنها اضافه کرد. در موارد مقاوم، استفاده محدود از داروهای موضعی نظیر کورتیکواستروئیدهای پرقدرت یا با قدرت فوق‌العاده زیاد، در سه ماهه‌های دوم و سوم بارداری بی‌خطر است. فتوترپی ماورابنفش B نیز به عنوان انتخاب خط دوم استفاده می‌شود. در نهایت، سیکلوسپورین، کورتیکواستروئید سیستمیک، یا آنتاگونیست‌های عامل نکروز تومور (TNF) - α (شامل آدالیموماب، اتامزسپت، اینفلیکسیماب به عنوان خط سوم درمان در بارداری استفاده می‌شوند (Bae, ۲۰۱۲). در مجموع، اطلاعات موجود مطرح‌کننده افزایش خطر پیامدهای نامطلوب بارداری در اثر پسوریازیس نیستند (Bobotsis, ۲۰۱۶). در بعضی بررسی‌ها، بیماری شدید موجب افزایش خفیف احتمال نوزادان با

مبتلا به اگزما سطوح سرمی IgE افزایش می‌یابد در حالی که این افزایش در دو درماتوز دیگر AEP دیده نمی‌شود (Ambros-Rudolph, ۲۰۱۱).

در هر سه حالت جهت کنترل ضایعات پوستی و خارش از کورتیکواستروئیدهای موضعی با قدرت پایین یا متوسط و آنتی‌هیستامین‌های خوراکی استفاده می‌شود. داروهای خط دوم در اگزمای شدید عبارتند از دوره کوتاهی از کورتیکواستروئیدهای موضعی بسیار قوی. با این حال گاهی اوقات به کورتیکواستروئیدهای خوراکی، اشعه فرابنفش B با باند کوتاه یا سیکلوسپورین نیاز می‌شود (Lehrhoff, ۲۰۱۳).

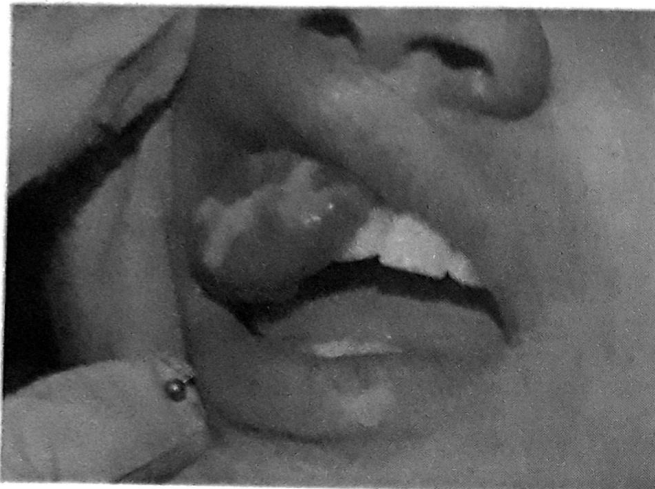
بیماری‌های پوستی که مختص بارداری نیستند

هر بیماری پوستی حاد یا مزمن می‌تواند هم‌زمان با بارداری رخ دهد. بعضی از بیماری‌های مزمن در اینجا آورده شده است.

■ آکنه و ولگاریس

این درماتوز مزمن شایع به صورت غیر قابل پیش‌بینی تحت تأثیر بارداری قرار می‌گیرد. این بیماری در صورت نیاز با بنزوئیل پروکساید به تنهایی یا در ترکیب با اریترومايسين یا کلیندامایسین موضعی استفاده می‌شود (Zaenglein, ۲۰۱۶). در میان این ترکیبات، بنزوئیل پروکساید از مقاومت دارویی پروییونی باکتریوم آکنه می‌کاهد. آزلائیک اسید داروی از بین برنده کومدون^۱ دیگری است که در دسته B قرار دارد. سالیسیلیک اسید موضعی در دسته C قرار دارد، اما میزان آن در محصولات که در داروخانه به فروش می‌رسد کم بوده و بی‌خطر محسوب می‌شود (Murase, ۲۰۱۴). رتینوئیدهای موضعی (شامل تریتینوئین و آداپالن) نیز بی‌خطر به نظر می‌رسند. این داروها در دسته C قرار دارند، اما احتمالاً بهتر است که در طول بارداری و به خصوص در سه ماهه اول استفاده نشوند (Kaplan, ۲۰۱۵; Panchaud, ۲۰۱۲). تازاروتن موضعی در بارداری کنترااندیکاسیون دارد. در موارد شدیدتر، می‌توان آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی مانند اریترومايسين، آزیترومایسین، سفالکسین، یا آموکسی سیلین را در ترکیب با بنزوئیل پروکساید تجویز کرد. به صورت مطلوب، باید آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک را تا سه ماهه دوم به تأخیر انداخت، و دوره درمان به ۴ تا ۶ هفته

1- Comedolytic



تصویر ۴-۶۲ گرانولوم پیوژنیک به طور گراوس با یک ضایعه لوبوله قرمز رنگ بر روی یک زمینه پایه دار یا بدون پایه مشخص می شود. با ترومای خفیف، این ضایعات عروقی به آسانی خونریزی می کنند.

صورت خودبه خودی و طی ۱ تا ۶ هفته بدون اسکار بهبود می یابد اما ممکن است هیپرپیگمنتاسیون باقی بگذارد (Acosta, ۲۰۱۳).

■ گرانولوم پیوژنیک

گرانولوم پیوژنیک به طور متداولی در دوران بارداری دیده می شود (تصویر ۴-۶۲). این ضایعات که به درستی نامگذاری نشده اند، همانژیوم مویرگی لوبولاری هستند که معمولاً بر روی دهان و دست و در پاسخ به تحریک موضعی خفیف یا آسیب تروماتیک ایجاد می شوند. این ضایعات به سرعت رشد می کنند و با تحریک کمی خونریزی می کنند. خونریزی فعال را می توان با فشار و استفاده از چسب نیترات نقره یا خمیر Monsel (فریک ساب سولفات) کنترل کرد. این ضایعات معمولاً طی چند ماه پس از زایمان از بین می روند. اما در ضایعات علامت دار یا پس از زایمان یا در صورت مشخص بودند تشخیص، اکسیژون با استفاده از بخیه و اسکالپل، کورتاژ الکتروسرجیکال، فوتوکوآگولاسیون با لیزر یا کرایوتراپی انجام می شود. بهتر است در صورت وجود ضایعات دهانی، بیمار به متخصص بهداشت و سلامت دهان و دندان ارجاع داده شود.

بروز تولد کم شده بود (Lima, ۲۰۱۲; Yang, ۲۰۱۱). همچنین در مجموع، در بیماران مبتلا به پسوریازیس، میزان افسردگی بیشتر است (Bandoli, ۲۰۱۷; Cohen, ۲۰۱۶).

پسوریازیس اکثراً ماهیت پلاک مزمن دارد. بالعکس در پسوریازیس پوسچولار جنرالیزه بارداری که در گذشته ایندیگو هریتی فرم نامیده می شد، ممکن است علایم سیستمیک شدید ایجاد شود. این شکل پوسچولار نادر با پلاک های اریتماتو و گاهی خارش دار که در اطرافشان پوسچول های استریل که بزرگ شده و کراسته می شوند وجود دارد مشخص می شود (تصویر ۳-۶۲). ضایعات در ابتدا در نواحی بین چین های بدن بروز می کنند، اما ممکن است به تنه، اندام ها و مخاط دهان نیز گسترش پیدا کنند. علایم سرشتی شایع اند. در بررسی آزمایشگاهی ممکن است هیپوکالمی، سرعت رسوب اریتروسیت افزایش یافته، لکوسیتوز، و هیپوآلبومینمی یافت شود (Lehrhoff, ۲۰۱۳). ضایعات گسترده می توانند به دلیل عفونت ثانویه به سپسیس یا از دست رفتن ماسیو مایع به همراه هیپوولمی و ناکفایتی جفتی بیانجامد. درمان های خط اول عبارتند از: پردنیزولون خوراکی، سیکلوسپورین، اینفلیکسیماب، کورتیکواستروئیدهای موضعی، یا کلسی پوترین موضعی (Robinson, ۲۰۱۲). فتوتراپی خط دوم درمان است. در صورت عفونت ثانویه، آنتی بیوتیک های داخل وریدی اضافه می شوند (Huang, ۲۰۱۱). پسوریازیس پوسچولار به طور تبیین به سرعت در دوران نفاس بهبود می یابد، اما عود در بارداری های بعدی و یا با قاعدگی یا استفاده از داروهای پیشگیری از بارداری خوراکی گزارش شده است (Roth, ۲۰۱۱).

■ اریتم ندوزوم

این بیماری پوستی با التهاب چربی زیر جلدی مشخص می شود که با اختلالات متعددی نظیر بارداری ارتباط دارد، اما معمولاً ناشی از عفونت ها، سارکوئیدوز، داروها، سندرم بهجت، بیماری التهابی روده یا بدخیمی است (Mert, ۲۰۰۷; Papagrigoraki, ۲۰۱۰). به طور تبیین ندول ها و پلاک های ۱ تا ۶ سانتی متری دردناک، قرمز و گرم به سرعت بر روی سطوح اکستانور پاها و دست ها ایجاد می شوند. طی چند روز ضایعات مسطح شده و تغییر رنگ کبودی (از قرمز تا بنفش به سبز زرد) پیدا می کنند. همچنین ممکن است علایم سرشتی وجود داشته باشد. ارزیابی اولیه و درمان بر روی علت زمینه ای متمرکز است. علایم به

■ نوروفیبرماتوز

این ضایعات به این صورت دسته‌بندی می‌شوند: نوروفیبروم‌های خوش‌خیم جلدی، لکه‌های شیر قهوه، کک‌مک زیر بغل و اینگوئینال، ندول‌های خوش‌خیم عنبیه (ندول‌های لیش)، و گلیوم‌های عصب‌بینایی. ممکن است سایز و تعداد نوروفیبروم‌ها طی بارداری افزایش یابد (Cesaretti, ۲۰۱۳؛ Dugoff, ۱۹۹۶). در نوروفیبروماتوز نوع ۱ (که شایع‌تر است)، میزان پره‌اکلاپسی و تولد پیش از موعد بیشتر است (Leppavirta, ۲۰۱۷؛ Terry, ۲۰۱۳). در نوروفیبروماتوز نوع ۲، شواهد نشان دهندهٔ افزایش خطر پره‌اکلاپسی است (Terry, ۲۰۱۵). تشخیص ژنتیکی پره‌ناتال در هر دو نوع در دسترس می‌باشد (Merker, ۲۰۱۵؛ Spits, ۲۰۰۷).

■ سایر بیماری‌ها

روزاسه فولمینانس که پیودرما فاسیال نیز نامیده می‌شود با پوسچول‌ها و سینوس‌های تخلیه‌شونده در صورت که به هم می‌پیوندند مشخص می‌شود. این بیماری ممکن است همراه با بارداری رخ می‌دهد. داروهای ضد میکروبی موضعی یا خوراکی درمان اصلی هستند، با این حال از درناژ جراحی و کورتیکواستروئیدها نیز استفاده شده است (Fuentelsaz, ۲۰۱۱؛ Jarrett, ۲۰۱۰).

گفته می‌شود هیدروآدنیت چرکی در بارداری بهبود پیدا می‌کند، اما به تجربه ما تفاوت قابل توجهی در سیر بیماری ایجاد نمی‌شود. برای پیش‌گیری از ضایعات جدید، ژل کلیندامایسین ۱ درصد دوبار در روز به صورت موضعی و به مدت ۱۲ هفته استفاده می‌شود. می‌توان دورهٔ ۷ تا ۱۰ روزهٔ آموکسی سیلین به علاوهٔ کلاوولانیک اسید خوراکی یا کلیندامایسین خوراکی را به این درمان افزود تا از پیشرفت ضایعات کاسته شود (Margesson, ۲۰۱۴). سایر انتخاب‌های دارویی توسط Perng و همکاران (۲۰۱۷) بررسی شده‌اند.

سایر اختلالات پوستی که بحث شده‌اند عبارتند از هیرسوتیسم و ملانوم (فصل ۶۳)، لوپوس جلدی (فصل ۵۹) و ضایعات پوستی ناشی از عفونت‌ها (فصل‌های ۶۴ و ۶۵).

درمان بیماری‌های پوستی

کورتیکواستروئیدهای موضعی معمولاً در بسیاری از درماتوزها استفاده می‌شوند. از آنتی‌هیستامین‌های خوراکی برای درمان خارش استفاده می‌شود. داروهای مناسب عبارتند از داروهای نسل اول نظیر دیفن‌هیدرامین (Benadryl) ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت یا کلرفنی‌رامین (Chlor-Trimeton)، ۴ میلی‌گرم هر ۶ ساعت. داروهای نسل دوم نظیر لوراتادین (Claritin) ۱۰ میلی‌گرم روزانه و ستیریزین (Zyrtec) ۵ یا ۱۰ میلی‌گرم روزانه رخت کمتری ایجاد می‌کنند و همچنین در دسته داروهای B در بارداری قرار دارند.

صدها ترکیب کورتیکواستروئید موضعی در دسترس است و این داروها در ایالات متحده براساس قدرت به ۷ گروه تقسیم‌بندی می‌شوند. جهت درمان ابتدایی اختلالات پوستی از داروهای با قدرت کم تا متوسط استفاده می‌شود. داروهای با قدرت کم یعنی داروهایی که در گروه‌های ۶ و ۷ قرار دارند عبارتند از هیدروکورتیزون ۱ درصد یا دزونید ۰/۰۵ درصد (DesOwen)، داروهای با قدرت متوسط در گروه‌های ۳ و ۴ و ۵ قرار دارند و شامل تریامسینولون استونید ۰/۱ درصد (Aristocort) یا مومتازون فورآت ۰/۱ درصد (Elocon) می‌باشند. داروهای با قدرت بالا که در گروه ۲ قرار دارند عبارتند از بتامتازون دی‌پروپونات ۰/۰۵ درصد (Diprolene)، داروهای با قدرت فوق‌العاده بالا نظیر کلوبتازول پروپونات ۰/۰۵ درصد (Temovate) که در گروه ۱ قرار دارند بهتر است برای اختلالات مقاوم نگه داشته شوند و به مدت ۲ تا ۴ هفته در نواحی کوچکی از سطح بدن مورد استفاده قرار گیرند.

داروهای با قدرت کم و متوسط با پیامدهای نامطلوب مرتبط نیستند، در حالی که داروهای با قدرت بالا و فوق‌العاده بالا در صورتی که طولانی‌مدت مورد استفاده قرار گیرند سبب افزایش خفیف خطر محدودیت رشد جنین می‌شوند. حتی در این حالت، این خطر کمتر از خطر ناشی از کورتیکواستروئیدی سیستمیک است (Chi, ۲۰۱۳، ۲۰۱۵). نکته مهم این است که در مصرف هر یک از داروهای موضعی عواملی که سبب افزایش جذب سیستمیک می‌شوند عبارتند از درمان سطح بزرگی از پوست، اختلال در سد اپیدرمی، پانسمان‌های سفت، مدت زمان زیاد درمان و مصرف هم‌زمان داروهای موضعی که جذب را افزایش می‌دهند.

فهرست سایر داروهای مورد استفاده در بیماری‌های پوستی گسترده است. Murase (۲۰۱۴) و Butler (۲۰۱۴) داروهای مورد

مراقبت موضعی از پوست، داروهای آنتی‌هیستامین خوراکی و

Puenteban V, Ari M, Corredera C, et al: Rosacea fulminans in pregnancy: successful treatment with anithromycin. *Clin Exp Dermatol* 36(6):674, 2011

High WA, Hoang MP, Miller MD: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with unusual and extensive palmoplantar involvement. *Obstet Gynecol* 105:1261, 2005

Huang YH, Chen YP, Liang CC, et al: Impetigo herpetiformis with gestational hypertension: a case report and literature review. *Dermatology* 222(3):221, 2011

Huilaja L, Mäkitallio K, Hannula-Jouppi K, et al: Cyclosporine treatment in severe gestational pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 95(5):593, 2015

Huilaja L, Mäkitallio K, Sormunen R, et al: Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Derm Venereol* 93(1):33, 2013

Jarrett R, Gonsalves R, Anstey AV: Differing obstetric outcomes of rosacea fulminans in pregnancy: report of three cases with review of pathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol* 35(8):888, 2010

Jenkins RE, Hern S, Black MM: Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 24(4):255, 1999

Kaplan YC, Oksarfiati J, Ervel F, et al: Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 173(5):1132, 2015

Katz SI, Herrin KC, Yaoita H: Herpes gestationis. Immunopathology and characterization of the HG factor. *J Clin Invest* 57(6):1434, 1976

Kelly SE, Bhogal BS, Wojnarowska F, et al: Expression of a pemphigoid gestationis-related antigen by human placenta. *Br J Dermatol* 118:605, 1988

Ko BJ, Whang KU: Intravenous immunoglobulin therapy for persistent pemphigoid gestationis with steroid induced iatrogenic Cushing's syndrome. *Ann Dermatol* 26(5):661, 2014

Lawley TJ, Hertz KC, Wade TR, et al: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *JAMA* 241(16):1696, 1979

Lawley TJ, Stingl G, Katz SI: Fetal and maternal risk factors in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 114(4):552, 1978

Lehrhoff S, Pomeranz MK: Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther* 26(4):274, 2013

Leppävirta J, Kallionpää RA, Uusitalo E, et al: The pregnancy in neurofibromatosis 1: A retrospective register-based total population study. *Am J Med Genet A* 173(10):2641, 2017

Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, et al: The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol* 132(1):85, 2012

Lipozencić J, Ljubojević S, Bukvič-Mokos Z: Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol* 30(1):51, 2012

Margesson LJ, Danby FW: Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(7):1013, 2014

Matsumoto N, Osada M, Kaneko K, et al: Pemphigoid gestationis after spontaneous expulsion of a massive complete hydatidiform mole. *Case Rep Obstet Gynecol* 267268, 2013

Merker VL, Murphy TP, Hughes JB, et al: Outcomes of preimplantation genetic diagnosis in neurofibromatosis type 1. *Fertil Steril* 103(3):761, 2015

Mert A, Kumbasar H, Ozars R, et al: Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 25(4):563, 2007

Murase JE, Heller MM, Butler DC: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 70(3):401.e1, 2014

Oumeish OY, Al-Fouzan AW: Miscellaneous diseases affected by pregnancy. *Clin Dermatol* 24:113, 2006

Panchaud A, Csajka C, Merlob P, et al: Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: a multicenter prospective study. *J Clin Pharmacol* 52(12):1844, 2012

Papagrigoriaki A, Gisoni P, Rosina P, et al: Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol* 20(6):773, 2010

Park SY, Kim JH, Lee WS: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with unique distribution developing in postpartum period. *Ann Dermatol* 25(4):506, 2013

Perng P, Zampella JG, Okoye GA: Management of hidradenitis suppurativa in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 76(5):979, 2017

Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, et al: Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol* 141(6):705, 2005

Regnier S, Fermand V, Levy P, et al: A case-control study of polymorphic eruption of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 58 (1):63, 2008

Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 67(2):279, 2012

Roth MM: Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies. *Am J Clin Dermatol* 12(1):25, 2011

Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, et al: Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol* 154:54, 2005

استفاده در بارداری و شیردهی و توصیف مبنی بر شواهد اکثرشان را جمع‌آوری کرده‌اند. داروهای قابل ذکر که نباید در طول بارداری مصرف شوند عبارتند از متوترکسات، پسورالن به علاوه انسعه فراابنفش A، مایکوفنولات موفتیل، پدوفیلین، و ریتینوئیدهای سیستمیک. در فصل ۱۲ به این موضوع با تفصیل بیشتری پرداخته شده است. عفونت‌های باکتریایی عارضه ثانویه بالقوه بیماری‌های پوستی است و فوراً با داروهای ضد میکروبی با پوشش گرم مثبت درمان می‌شوند.

منابع

Acosta KA, Haver MC, Kelly B: Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol* 14(3):215, 2013

Ahmadi S, Powell FC: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: current status. *Australas J Dermatol* 46(2):53, 2005

Al-Saif F, Elisa A, Al-Homidy A, et al: Retrospective analysis of pemphigoid gestationis in 32 Saudi patients—clinicopathological features and a literature review. *J Reprod Immunol* 116:42, 2016

Ambros-Rudolph CM: Dermatoses of pregnancy—clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol* 23(3):265, 2011

Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, et al: The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 54:395, 2006

American Academy of Dermatology: Learning module: dermatoses in pregnancy. 2011. Available at: <https://www.aad.org/education/basic-derm-curriculum/suggested-order-of-modules/dermatoses-in-pregnancy>. Accessed May 17, 2016

Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 67(3):459, 2012

Bandoli G, Chambers CD: Autoimmune conditions and comorbid depression in pregnancy: examining the risk of preterm birth and preeclampsia. *J Perinatol* 37(10):1082, 2017

Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, et al: Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol* 175(3):464, 2016

Butler DC, Heller MM, Murase JE: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol* 70(3):417.e1, 2014

Cesaretti C, Melloni G, Quagliarini D: Neurofibromatosis type 1 and pregnancy: maternal complications and attitudes about prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 161A (2):386, 2013

Chander R, Garg T, Kakkar S, et al: Specific pregnancy dermatoses in 1430 females from Northern India. *J Dermatol Case Rep* 5(4):69, 2011

Chao TT, Sheffield JS: Primary dermatologic findings with early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 117:456, 2011

Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R, et al: Pemphigoid gestationis: early onset and blister formations are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol* 160(6):1222, 2009

Chi CC, Wang SH, Mayon-White R: Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol* 149(11):1274, 2013

Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, et al: Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD007346, 2015

Chien AL, Qi J, Rainer B, et al: Treatment of acne in pregnancy. *J Am Board Fam Med* 29(2):254, 2016

Cohen BE, Martires KJ, Ho RS: Psoriasis and the risk of depression in the US population: national health and nutrition examination survey 2009-2012. *JAMA Dermatol* 152(1):73, 2016

Dugoff L, Sujansky E: Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 66(1):7, 1996

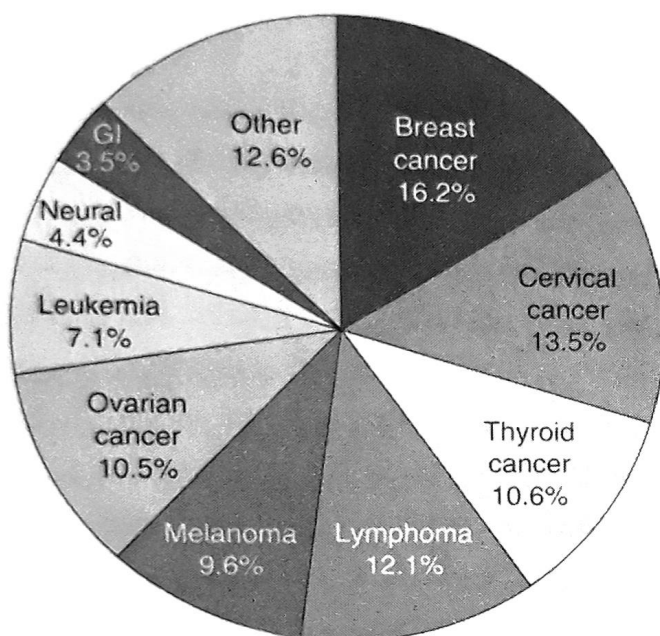
Engineer L, Bhol K, Ahmed AR: Pemphigoid gestationis: a review. *Am J Obstet Gynecol* 183(2):483, 2000

Erickson NI, Ellis RL: Neonatal rash due to herpes gestationis. *N Engl J Med* 347(9):660, 2002

فصل ۶۳



بیماری‌های نئوپلاستیک @khu_medical



تصویر ۶۳-۱ درصد بدخیمی‌ها طی بارداری و ۱۲ ماه پس از زایمان در ۴/۸۵ میلیون زن در اداره ثبت سرطان در کالیفرنیا. GI: گوارشی.

بدخیمی‌ها پیش از تولد و سایرین طی ۱۲ ماه پس از بارداری تشخیص داده می‌شوند. برخی از کانسرهایی که به طور شایع‌تری در زنان باردار یافت می‌شوند در تصویر ۶۳-۱ نشان داده شده‌اند. از میان این سرطان‌ها، شایع‌ترین عبارتند از سرطان پستان (۱ مورد در هر ۵۰۰۰ بارداری)، سرطان تیروئید (۱ مورد در هر ۷۰۰۰ بارداری) و دهانه رحم (۱ مورد در هر ۸۵۰۰ بارداری) (Smith, ۲۰۰۳). این سرطان‌ها به همراه لنفوم و ملانوم ۶۵ درصد از موارد سرطان را دوران بارداری تشکیل می‌دهند (Eibye, ۲۰۱۳). در مورد بعضی سرطان‌ها (تخمدان، اندومتر، و پستان) شواهد مطرح کننده این است که تعداد بالای فرزندان نقش محافظتی دارد (Hognas, ۲۰۱۴).

درمان سرطان در دوران بارداری
نئوپلازی‌های دستگاه تولیدمثل
کارسینوم پستان
سرطان تیروئید
لنفوم‌ها
ملانوم بدخیم
کانسرهای دستگاه گوارشی
سایر تومورها

همواره هر گونه بزرگ شدن بیش از حد شکم یا وجود علائم فشاری باید پزشک را به سمت معاینه دقیق هدایت کند. در موارد بسیاری، تومور فضای لگن را اشغال می‌کند. در موارد نادری، ممکن است تومورهای بدخیم رکتوم، موجب انسداد کانال لگن شده و زایمان سزارین را ضروری سازند.

J. Whitridge Williams (1903)

هر نئوپلاسمی می‌تواند در طول بارداری رخ دهد، و همانگونه که ویلیامز ذکر کرده است، معاینه جسمانی اغلب مطرح کننده تشخیص است. در حال حاضر تصویربرداری امکان شناسایی تعداد زیادی از این تومورها را فراهم کرده است. اکثر نئوپلاسم‌هایی که در بارداری به آنها بر می‌خوریم، خوش‌خیم هستند، و لیومیوم‌های رحمی و کیست‌های تخمدانی شایع‌ترین موارد هستند.

میزان بروز بدخیمی‌ها تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ بارداری است (Parazzini, ۲۰۱۷; Salani, ۲۰۱۴). یک سوم از

درمان زنان باردار مبتلا به سرطان مشکلات خاصی را در رابطه با سلامت جنین متوجه پزشک می‌کند. بنابراین، درمان می‌بایست فردی باشد. ملاحظات که می‌بایست در نظر گرفته شوند عبارتند از نوع و مرحله سرطان و تمایل به ادامه بارداری با توجه به خطرات مرتبط با تغییر یا به تأخیر انداختن درمان.

اصول درمان سرطان در دوران بارداری

■ جراحی

استفاده از جراحی ممکن است برای تشخیص، مرحله‌بندی و یا درمان کانسر اندیکاسیون داشته باشد. اغلب دستکاری‌هایی که با سیستم تولید مثل تداخل ندارند به خوبی توسط مادر و نوزاد تحمل می‌شوند (فصل ۴۶ را ببینید). بسیاری از دستکاری‌های جراحی به منظور به حداقل رساندن خطر سقط به بعد از هفته ۱۲-۱۴ موکول می‌شوند، اگرچه احتمالاً این به تعویق انداختن ضرورتی ندارد. ما بر این عقیده‌ایم که در صورتی که سلامت مادر در خطر باشد جراحی را باید بدون توجه به سن بارداری انجام داد. هم بارداری و هم بدخیمی ریسک فاکتورهای ترومبوآمبولی وریدی هستند. Bleau و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه‌ای گزارش کردند که احتمال VTE در زنان باردار مبتلا به لوسمی میلوئید، بیماری هوجکین، سرطان گردن رحم، و سرطان تخمدان در مقایسه با زنانی که به بدخیمی مبتلا نیستند، بیشتر است. در افراد مبتلا به سرطان تیروئید یا مغز، ملانوم یا لوسمی لنفوئید، این میزان افزایش نداشت. هیچ دستورالعمل اختصاصی مبنی بر ترومبوپروفیلاکسی در زنان بارداری که با تشخیص سرطان تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند وجود ندارد. بنابراین، بسته به پیچیدگی عمل جراحی برنامه‌ریزی شده، استفاده از کمپرسیون مکانیکی پروفیلاکتیک یا جوراب‌های پنوماتیک، هپارین با وزن مولکولی پایین یا هر دو منطقی به نظر می‌رسد (فصل ۵۲).

■ تصویربرداری تشخیصی

سونوگرافی در صورت امکان، روش تصویربرداری ارجح طی بارداری است. همچنین، طبق نظر کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a) در اغلب اقدامات رادیوگرافیک تشخیصی میزان مواجهه با اشعه ایکس بسیار کم است و در صورتی که این اقدامات بر روی درمان تأثیر مستقیم داشته باشند نباید انجامشان

به تعویق بیفتد (فصل ۴۶). استفاده از MRI در هر سه ماهه‌ای بی‌خطر است، اما ممکن است به تأخیر انداختن آن به بعد از سه ماهه اول، از خطرات بالقوه بکاهد. نباید در سه ماهه اول، از گادولینیوم استفاده کرد و بعد از آن نیز تنها زمانی که فواید آن بر خطراتش برتری داشته باشد، استفاده می‌شود (کالج رادیولوژی آمریکا، ۲۰۱۶؛ Kanal، ۲۰۱۳). CT به علت تشعشع یونیزان، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد، و دوزهای مرتبط با هر نوع آن در فصل ۴۶ فهرست شده است. به همین ترتیب، از CT در بارداری اغلب برای ارزیابی موارد حاد (شامل آمبولی ریوی، انسداد کلیوی یا روده، و حوادث نورولوژیک حاد) استفاده می‌شود. به منظور بهبود CT، می‌توان مواد حاجب خوراکی و داخل وریدی را افزود. این روش‌ها، موجب آسیب جنینی شناخته شده‌ای نمی‌شوند، و نیازی به قطع شیردهی بعد از زایمان نمی‌باشد. در نهایت، بعضی رادیوایزوتوپ‌ها در طول بارداری بی‌خطر هستند و در جدول ۸-۴۶ فهرست شده‌اند.

■ پرتودرمانی

در پرتوتابی‌های درمانی اغلب میزان مواجهه جنین با اشعه قابل توجه است. میزان مواجهه بستگی به دوز اشعه، محل تومور و اندازه میدان تابش اشعه دارد. عوارض نامطلوب عبارتند از ناهنجاری‌های جنینی، ناتوانی ذهنی، محدودیت رشد، نابرووری، و کارسینوژنز (Brent، ۱۹۹۹؛ Stovall، ۱۹۹۵). مواجهه طی ۲ هفته بعد از لقاح، معمولاً منجر به آسیب کروموزومی و مرگ رویان می‌شود. دوره بعدی که بیشترین حساسیت وجود دارد، طی ارگانوژنز بین هفته‌های ۲ و ۸ است و مواجهه می‌تواند منجر به ایجاد بدشکلی شود. این عوارض در دوزهای بالای آستانه ۰/۱ تا ۰/۲ غری رخ می‌دهد. در طول هفته‌های ۸ و ۲۵، سیستم عصبی مرکزی جنین آسیب‌پذیری خاصی دارد. دوز آستانه ناتوانی ذهنی در هفته‌های ۸ تا ۱۵ بارداری در حدود ۰/۰۶ Gy، و در هفته‌های ۱۶ تا ۲۵ در حدود ۰/۲۵ Gy می‌باشد (Kal، ۲۰۰۵؛ Otake، ۱۹۹۶). بعد از هفته ۲۵ بارداری، حساسیت کمتر است؛ البته هیچ سن بارداری برای مواجهه با پرتوتابی درمانی بی‌خطر نیست. بنابراین تابیدن دوزهای درمانی اشعه به شکم مادر به علت خطر بالای مرگ جنین به آن کنترااندیکه است. در برخی موارد از قبیل کانسره‌های سروگردن، می‌توان با گذاشتن پوشش بر روی شکم، با ایمنی نسبی به نواحی بالای دیافراگم اشعه تاباند (Amant، ۲۰۱۵a).

■ شیمی درمانی

داروهای آنتی نوپلاستیک متعددی جهت درمان اولیه یا درمان کمکی تومورها استفاده می‌شود. اگرچه شیمی درمانی اغلب باعث بهبود وضع نهایی مادر در درازمدت می‌شود اما در عین حال در اغلب موارد تمایلی برای استفاده از آن در دوران بارداری وجود ندارد. خطراتی که نوزاد را تهدید می‌کنند عبارت‌اند از ناهنجاری‌ها، محدودیت رشد، عقب ماندگی ذهنی و خطر ایجاد بدخیمی در آینده. خطر این عوارض عمدتاً به سن بارداری در هنگام مواجهه با اشعه بستگی دارد و اغلب داروهای آنتی نوپلاستیک در صورتی که در طول سه ماهه اول و دوران ارگانوژنز مصرف می‌شوند به صورت بالقوه برای جنین خطرناک خواهند بود. در مواقع مواجهه رویان با داروهای سیتوتوکسیک در ۱۴٪ موارد منجر به ایجاد ناهنجاری‌های عمده می‌شود (برنامه سم‌شناسی ملی، ۲۰۱۳).

اغلب داروهای آنتی نوپلاستیک در صورتی که پس از دوره ارگانوژنز مصرف شوند هیچگونه عوارض نامطلوب مشخص و زودهنگام به بار نخواهند آورد (Abdel-Hady, ۲۰۱۲; Vercruyssen, ۲۰۱۶). همین‌طور اثرات موتاژنیک دیررس محدود هستند (Amant, ۲۰۱۵b; Cardonick, ۲۰۱۵). با وجود اینکه ممکن است همواره میسر نباشد، اما برخی از صاحب‌نظران توصیه می‌کنند شیمی درمانی ۳ هفته قبل از زمان مورد انتظار برای زایمان قطع شود، چرا که نوتروپنی یا پان‌سیتوپنی می‌تواند سبب بروز عفونت یا خونریزی در مادر شود. مشکل دیگر این است که کلیرانس متابولیت‌های شیمی درمانی در کبد و کلیه نوزاد محدود است (Ko, ۲۰۱۱). به این دلایل شیمی درمانی در طول شیردهی نیز کنترااندیکه است (Pistilli, ۲۰۱۳).

■ درمان مولکولی

داروهایی که جهت تحریک خونسازی طراحی شده‌اند به طور متداولی جهت درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. برخی از این داروها عبارتند از فاکتورهای محرک رشد کلونی گرانولوسیتی filgrastim (Neupogen) و Pegfilgrastim (Neulasta). داده‌های محدود از ایمنی این عوامل در دوران بارداری حمایت می‌کنند (Boxer, ۲۰۱۵). گلبول‌های قرمز خون را می‌توان توسط اریتروپوئیتین آلفا (Procrit) تحریک کرد که این دارو نیز احتمالاً در دوران بارداری بی‌خطر است (Sienas, ۲۰۱۳). با این حال، افزایش فشارخون مادری به عنوان یک خطر بالقوه شناخته شده مطرح است.

■ درمان هدفمند^۱

دو نوع اصلی درمان هدفمند، آنتی‌بادی‌های منوکلونال و مهارکننده‌های مولکول کوچک هستند. هر دوی این موارد فعالیت آنزیم‌های خاص، پروتئین‌ها، یا سایر مولکول‌های دخیل در رشد سلول سرطانی را مسدود می‌سازند. این داروها برای درمان فهرست رو به رشد سرطان‌ها طراحی شده‌اند، و بعضی از آنها در بحث تومورهای به صورت خاص توضیح داده شده‌اند. اکثر این داروها توسط سازمان غذا و دارو (FDA) در گروه D دسته‌بندی شده‌اند و اطلاعات محدودی در رابطه با اثرشان بر بارداری یا شیردهی وجود دارد.

بسیاری از این داروها تیروزین کیناز را هدف می‌گیرند که آنزیم مهمی در تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی می‌باشد و در آپوپتوز، تمایز، و تقسیم سلولی دخیل است. استفاده از این داروها در سه ماهه اول، موجب ناهنجارزایی و سمیت رویانی می‌شود. بنابراین از این دسته دارویی در بارداری فقط در صورتی استفاده می‌شود که فواید بالقوه برای زن باردار از خطر بالقوه برای جنین بیشتر باشد (Lodish, ۲۰۱۳).

در میان سایر داروها، آنتی‌بادی منوکلونال تراستوزوماب^۲ (Herceptin)، گیرنده عامل رشد اپی‌درمی انسان (HER2) را مهار می‌کند. HER2 در بعضی سرطان‌های پستان یافت می‌شود. اگر این دارو ناهنجاری‌زا نیست اما استفاده از آن در سه ماهه دوم و سوم موجب الیگوهیدرامینوس می‌شود که به نظر می‌رسد با قطع دارو برگشت‌پذیر خواهد بود (Sarno, ۲۰۱۳; Zagouri, ۲۰۱۳b). به علت محدودیت داده‌های از دسترس، بهتر است که سایر مهارکننده‌های HER2 در بارداری استفاده نشوند (Lambertini, ۲۰۱۵).

■ باروری و بارداری پس از درمان سرطان

بعد از شیمی درمانی یا رادیوتراپی، ممکن است باروری کاهش یابد. به صورت ایده‌آل، مشاوره باید قبل از درمان سرطان انجام شود و رهنمودهایی در این رابطه تدوین شده است (جامعه طب تولید مثل آمریکا، ۲۰۱۳a; Lambertini, ۲۰۱۶; Loren, ۲۰۱۳; Peccatori, ۲۰۱۳). قبل از درمان، حفظ جنین یا تخمک از طریق روش انجمداد، انتخاب شناخته شده‌ای برای حفظ باروری است (جامعه طب تولید مثل آمریکا، c و ۲۰۱۳b). در صورتی که

خطرات مامایی را افزایش می‌دهند. در فصل ۸ راجع به این موضوع بیشتر بحث شده است.

■ متاستازهای جفتی

تومورها ندرتاً به جفت متاستاز می‌دهند. همانطور که در فصل ۶ شرح داده شد، شایع‌ترین تومورها عبارتند از: ملانوم‌های بدخیم، لوسمی، لنفوم، و سرطان پستان (Al-Adnani, ۲۰۰۷). جفت در بارداری‌هایی همراه با این تومورها و همچنین در تمامی زنان مبتلا به بدخیمی می‌بایست جهت بررسی بافت‌شناختی ارسال شود. از آنجایی که سلول‌های تومور معمولاً محدود به فضاهای بین پرزی هستند، متاستازهای پرزی شایع نیستند.

نئوپلازی‌های دستگاه تولیدمثل

نئوپلاسم‌های خوش‌خیم در مجاری تولیدمثلی زنان شایع‌اند و عبارتند از لیومیوم، نئوپلاسم‌های تخمدان و پولیپ‌های اندوسرویکال. بدخیمی‌های این احشاء شایع‌ترین سرطان‌هایی هستند که در زنان باردار با آنها برخورد می‌شود و از میان آنها سرطان دهانه رحم اکثر موارد را به خود اختصاص می‌دهند (تصویر ۲-۶۳).

■ دهانه رحم

پولیپ اندوسرویکال

پولیپ‌های اندوسرویکال به رشد بیش از حد استرومای اندوسرویکال خوش‌خیم که به اپی‌تلیوم پوشانیده شده اطلاق می‌گردد. این پولیپ‌ها به طور تیپیک توده‌های منفرد، قرمز، صاف، گوشتی و طویل با اندازه‌های مختلف هستند که از کانال اندوسرویکس به خارج کشیده می‌شوند. این پولیپ‌ها معمولاً خوش‌خیم هستند، اما می‌توانند سبب ایجاد نتایج پاپ‌اسمیر به صورت سلول‌های غده‌ای آتیپیک با اهمیت نامشخص (AGUS) شوند. با برداشتن و ارزیابی بافت‌شناسی این پولیپ‌ها، دیس‌پلازی در ۵٪ درصد موارد تشخیص داده می‌شود، و تا ۱۰٪ درصد موارد، تغییر بدخیمی دارند (Esim Buynkbayrak, ۲۰۱۱; Long, ۲۰۱۳).

اطلاعات رسمی محدودی برای درمان در بارداری وجود دارد. ضایعات بی‌علامت کوچک را می‌توان رها کرد تا در زمان وضع حمل یا تغییر شکل نفاسی تحلیل روند. در صورت شک به

پرتوتابی لگنی در برنامه درمان باشد، می‌توان جابه‌جایی تخمدان‌ها از طریق جراحی را در نظر داشت. بدین منظور، تخمدان‌ها و جریان خون اولیه‌شان به صورت دست نخورده از لگن خارج شده و به دیواره خارجی شکم، ۳ تا ۴ سانتی‌متر بالاتر از سطح ناف وصل می‌شوند. در یک بررسی، در ۶۵ تا ۹۴ درصد موارد بسته به نوع پرتودرمانی، عملکرد تخمدان حفظ شده بود (Gubbala, ۲۰۱۴). همچنین در صورتی که بعدها نیازی به لقاح آزمایشگاهی باشد، باید برداشت تخمک از طریق شکم انجام شود (جامعه تولید مثل آمریکا، ۲۰۱۳a).

براساس یک مطالعه که اخیراً توسط Elgindy و همکاران انجام شده است، سرکوب تخمدان با آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین مفید نمی‌باشد. در حال حاضر، حفظ بافت تخمدان از طریق انجماد در حد تحقیقات است. در حال حاضر این روش‌ها به مراکز ارجاع محدود است.

در مشاوره بازماندگان سرطان، شواهد مطرح‌کننده این است که مواجهه با اکثر داروهای پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی در کودکی یا نوجوانی، موجب افزایش قابل توجه احتمال ناهنجاری‌های مادرزادی یا بیماری‌های ژنتیکی در فرزندانشان نخواهد شد (Haggard, ۲۰۱۴; Signorello, ۲۰۱۲; Stensheim, ۲۰۱۳; Winther, ۲۰۱۲). مطالعات ارتباط محکمی را بین شیمی‌درمانی در کودکی و پیامدهای نامطلوب مامایی نشان نداده است (Melin, ۲۰۱۵; Reulen, ۲۰۰۹). اطلاعات در مورد افرادی که در بزرگسالی تحت درمان سرطان قرار گرفته‌اند محدود است، و بعضی مطالعات میزان تولد پیش از موعد و وضع حمل سزارین را مقداری بالاتر گزارش کرده‌اند (Haggard, ۲۰۱۴; Stensheim, ۲۰۱۳).

قابل توجه است که پرتوتابی شکم و لگن تأثیر بیشتری را بر پیامدهای نوزادی می‌گذارد. اثرات نامطلوب عبارتند از افزایش میزان سقط، کاهش وزن تولد، مرده‌زایی، و تولد پیش از موعد (Signorello, ۲۰۰۶, ۲۰۱۰; Winther, ۲۰۰۸). ممکن است پرتوتابی از طریق کاهش حجم رحم، نازک شدن اندومتر، و اختلال جریان خون رحمی، قدرت تولیدمثل را کاهش دهد (Critchley, ۱۹۹۲; Larsen, ۲۰۰۴). در صورت پرتوتابی مستقیم به رحم و پرتودرمانی در سنین پایین، اثرات بیشتری دیده می‌شود (Teh, ۲۰۱۴).

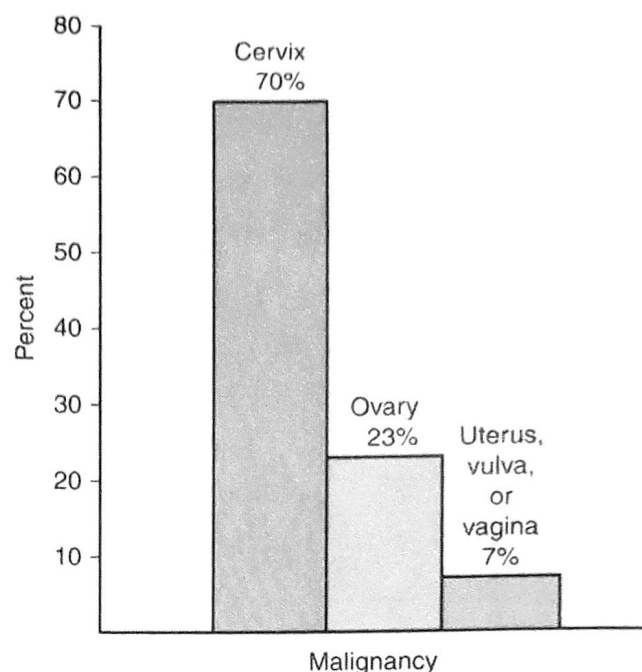
مهمتر از همه این که، بسیاری از بازماندگان سرطان از طریق فناوری تولیدمثل کمکی بچه‌دار می‌شوند، که این روش‌ها نیز

است. این واکنش منجر به ایجاد تظاهر هیپرپلازی غده اندوسرویکال می‌شود که می‌تواند افتراق آن را از سلول‌های غددی آتیپیک واقعی مشکل سازد.

دستورالعمل‌های غربالگری که در زنان باردار نیز کاربرد دارند در سال ۲۰۱۲ توسط جامعه کولپوسکوپی و پاتولوژی‌ها، رحم آمریکا (ASCCP) به روزرسانی شده است. این دستورالعمل‌ها عبارتند از: (۱) تا سن ۲۱ سالگی غربالگری انجام نشود؛ (۲) در افراد ۲۱ تا ۲۹ ساله هر ۳ سال تنها سیتولوژی انجام شود و (۳) در افراد بالای ۳۰ سال، هر ۵ سال تست مشترک پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) و سیتولوژی یا سیتولوژی به‌تنهایی هر ۳ سال انجام شود (Massad, ۲۰۱۳). شرایط پر خطر نئوپلازی گردن رحم عبارتند از عفونت HIV، سایر شرایط سرکوب ایمنی، و مواجهه با دی‌اتیل‌استیل بسترول (DES) در رحم. در زنان مبتلا به عفونت HIV، غربالگری سرطان گردن رحم با سیتولوژی به‌تنهایی، در سال اول بعد از تشخیص HIV شروع می‌شود (ACOG, ۲۰۱۶b).

پاپیلوما ویروس‌های انسانی. این ویروس اپی‌تلیوم گردن رحم را درگیر می‌سازد. در بسیاری از موارد، عفونت پاکسازی می‌شود، اما در تعداد کمتری از افراد، ممکن است ویروس به سمت رشد نئوپلاستیک خوش‌خیم، پیش‌بدخیم، یا سرطانی پیشرفت کند. شروع عفونت HPV در زنان باردار به ۱۵ درصد می‌رسد (Hong, ۲۰۱۳; Liu, ۲۰۱۴). بیش از ۱۰۰ سروتیپ وجود دارد و تعدادی از آنها با ضایعات داخل اپیتلیومی با درجه بالا و سرطان پیشرفته در ارتباطند. مهم‌ترین این سروتیپ‌ها، سروتیپ‌های ۱۶ و ۱۸ می‌باشند. غربالگری سرطان گردن رحم که سیتولوژی و آزمون سروتیپ‌های پر خطر HPV را ترکیب می‌کنند، تست ترکیبی^۱ نامیده می‌شود و برای زنان ۳۰ ساله و بالاتر مناسب است. قابل ذکر است که الگوی جدیدی برای غربالگری وجود دارد که در آن می‌توان تست HPV اولیه به‌تنهایی را به عنوان یک روش به‌تنهایی برای زنان بالای ۲۵ سال در نظر داشت (Huh, ۲۰۱۵). در این رابطه، در صورت شناسایی سروتیپ‌های ۱۶ یا ۱۸، ارزیابی کولپوسکوپی ضرورت دارد.

سروتیپ‌های ۶ و ۱۱ HPV با زگیل‌های تناسلی بدخیم



تصویر ۲-۶۳ میزان فراوانی بدخیمی‌های مجاری تناسلی در میان ۸۴۴ زن باردار (داده‌ها برگرفته از Haas, ۱۹۸۴; Lutz, ۱۹۷۷; Smith, ۲۰۰۳).

بدخیمی یا مشکل‌ساز شدن خونریزی، برداشتن و ارزیابی بافت‌شناختی ضایعه منطقی به نظر می‌رسد. پولیپ‌هایی که ساقه باریک دارند را می‌توان توسط یک فورسپس حلقه‌ای یا فورسپس پولیپ گرفت. سپس مکرراً در اطراف قاعده خود چرخانده می‌شود تا عروق تغذیه‌کننده آن قطع شوند. با چرخاندن مکرر، قاعده توده باریک شده و در نهایت کنده می‌شود. جهت برقراری هموستاز می‌توان با فشار محلول Monsel (که فریک ساب سولفات است) را به ساقه پولیپ فشار داد. یک پولیپ با پایه کلفت گاهی اوقات نیازمند اکسیژون جراحی است.

نئوپلازی اپی‌تلیال

بارداری فرصتی مناسب جهت غربالگری از نظر نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی (CIN)، به ویژه در زنانی که دسترسی منظمی به مراقبت‌های بهداشتی ندارند است. در غربالگری پره‌ناتال با پاپ‌اسمیر، وضعیت بارداری بیمار در فرم درخواست ذکر می‌شود، چرا که ممکن است تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با بارداری تفسیر قسمت را دچار مشکل کنند. برخی از این تغییرات عبارتند از: وجود سلول‌های دسیدوا و واکنش Arias-Stella که کمتر شایع

(البته فواصل این بررسی‌ها نباید از هر ۱۲ هفته یک بار کمتر باشد). تکرار نمونه‌برداری تنها در صورتی توصیه می‌شود که ظاهر ضایعه بدتر شده و یا نتایج سیتولوژی مطرح کننده کانسر مهاجم باشند (Massad, ۲۰۱۳).

پسرفت ضایعات CIN طی بارداری و پس از زایمان معمول است. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰۷۹ زن باردار مبتلا به دیسپلازی دهانه رحم که بیوپسی آنها با یافته‌های کولپوسکوپی مطابق بود، ۶۱ درصد پس از زایمان به حالت طبیعی برگشتند (Fader, ۲۰۱۰). در مطالعه‌ای دیگر، Yost و همکارانش (۱۹۹۹) در مطالعه‌ای که انجام دادند دریافتند که ۷۰٪ از موارد CIN2 و CIN3 پس از زایمان به طور خودبه‌خود پسرفت کردند. همچنین ضایعه در ۷٪ از بیماران از CIN2 به CIN3 تبدیل شده بود اما هیچ کدام به سمت کارسینوم مهاجم پیشرفت نکرده بودند. Ackermann و همکارانش (۲۰۰۶) پیامدهای نهایی را در ۷۷ زن که در دوران بارداری برایشان تشخیص کارسینوم درجا (CIS)^۲ گذاشته شده و به شیوه محافظه‌کارانه درمان شده بودند مورد بررسی قرار دادند. از این میان در یک سوم موارد ضایعه پس از زایمان پسرفت کرده و در دو سوم موارد پایدار باقی مانده بود و تنها در دو تا از این زنان در نمونه‌برداری مخروطی که پس از زایمان انجام شد کانسر با تهاجم اندک تشخیص داده شد.

روش برخورد با آدنوکارسینوم درجا (AIS)^۳ مشابه CIN3 است (Dunton, ۲۰۰۸). بنابراین درمان AIS تا ۶ هفته پس از زایمان توصیه نمی‌شود، مگر در صورتی که تشخیص سرطان مهاجم گذاشته شود.

کونیزاسیون دهانه رحم. در صورت شک به ضایعات اپی‌تلیال مهاجم، کونیزاسیون اندیکاسیون دارد که می‌توان آن را از طریق جراحی اکسیزیون الکتروسرجیکال حلقه‌ای (LEEP) یا کونیزاسیون با چاقوی سرد انجام داد. اپی‌تلیوم و استرومای زیرین کانال اندوسرویکس را نمی‌توان بدون ایجاد خطر پارگی پرده‌ها به طور گسترده برداشت. بیماری باقی‌مانده شایع است. Hacker و همکاران (۱۹۸۲) از میان ۳۷۶ عمل کونیزاسیون در دوران بارداری، نئوپلازی باقی‌مانده را در ۴۳ درصد از نمونه‌های بعدی مشاهده کردند. علاوه بر این، تقریباً ۱۰ درصد از ۱۸۰ زن باردار

مادری در ارتباط هستند. عفونت HPV مادرزادی ناشی از انتقال عمودی از مادر به جنین یا نوزاد، اغلب در حد کلوئیزاسیون پوستی موقت است. با این حال، زگیل‌های پری‌آنال، ولو، حنجره، یا ملتحمه که در هنگام تولد نوزادان یا در طول یک تا سه سال بعد از تولد ظاهر می‌شوند، با احتمال بیشتری به علت مواجهه پری‌ناتال با این سروتیپ‌های HPV مادری می‌باشد. در فصل ۶۵ راجع به این موضوع بیشتر بحث خواهد شد. از همه مهمتر، وضع حمل سزارین موجب کاهش احتمال پاپیلوماتوز حنجره نوزاد می‌شود.

ارتباط واضح بین عفونت HPV و نئوپلازی گردن رحم موجب ایجاد سه واکسن دارای تأییدیه شده است. این واکسن‌ها در طول بارداری تجویز نمی‌شوند اما در طول شیردهی امکان تجویز دارند. در این رابطه در فصل ۶۵ بیشتر توضیح داده شده است.

نتایج سیتولوژیک غیرطبیعی. میزان بروز سیتولوژی غیرطبیعی دهانه رحم در دوران بارداری حداقل به همان میزان گزارش شده در زنان غیرباردار است. یافته‌های سیتولوژیک غیرطبیعی و درمان پیشنهادی آنها براساس دستورالعمل‌های اجماعی در جدول ۱-۶۳ آورده شده‌اند. در بسیاری از این اختلالات سیتولوژیک می‌بایست کولپوسکوپی جهت رد سرطان مهاجم انجام شود. بر همین اساس، ضایعات مشکوک به بیماری با درجه بالا یا سرطان می‌بایست تحت بیوپسی قرار گیرند. بررسی غیر رضایت‌بخش در کولپوسکوپی در دوران بارداری شیوع کمتری دارد، چرا که به دلیل بیرون‌زدگی دهانه رحم، منطقه تبدیل بهتر دیده می‌شود. در صورت غیر رضایت‌بخش بودن، کولپوسکوپی طی ۶ تا ۸ هفته تکرار می‌شود که در این زمان محل تقاطع سنگ‌فرشی - ستونی بیشتر بیرون می‌زند و اجازه معاینه بهتر و رضایت‌بخش را فراهم می‌کند.

در مواردی که نئوپلازی داخل اپی‌تلیال به روش بافت‌شناسی تأیید شده باشد می‌توان زایمان واژینال انجام داد و بررسی‌های بیشتر را به پس از آن موکول کرد. روش برخوردی که در مورد نئوپلازی داخل اپی‌تلیومی دهانه رحم CIN1^۱ در زنان باردار توصیه می‌شود، ارزیابی مجدد پس از زایمان است. یک روش قابل قبول در مواردی که CIN2 یا CIN3 در غیاب بیماری مهاجم و یا بالا بودن سن بارداری دیده می‌شود این است که بررسی‌های سیتولوژیک و کولپوسکوپی بیشتر انجام دهیم

1- Cervical Intraepithelial Neoplasia

2- Carcinoma In Situ

3- Adenocarcinoma In Situ

جدول ۱-۶۳. درمان اختلالات پاپ‌اسمیر در بارداری.

| اختلال | زنان + ۲۵ ساله | زنان ۲۱ تا ۳۴ ساله |
|----------------------------|--|---------------------------|
| NILM/HPV مثبت ^a | تکرار پاپ‌اسمیر در یک سال، اگر در پاپ‌اسمیر مجدد نیز NILM/HPV مثبت شود کولپوسکوپی انجام شود. | قابل اطلاق نیست |
| ASC-US | | |
| HPV مثبت | کولپوسکوپی ترجیح داده می‌شود، به تعویق انداختن کولپوسکوپی تا ۶ هفته پس از زایمان قابل قبول است | تکرار پاپ‌اسمیر در یک سال |
| HPV منفی | غربالگری روتین | غربالگری روتین |
| HPV تعیین نشده | تکرار سیتولوژی در طول ۱ سال، اگر در پاپ‌اسمیر مجدد نیز ASC-US باشد، کولپوسکوپی انجام شود | |
| LSIL | کولپوسکوپی ترجیح داده می‌شود، به تعویق انداختن کولپوسکوپی تا ۶ هفته بعد از زایمان قابل قبول است | تکرار پاپ‌اسمیر در یک سال |
| ASC-H | | |
| HSIL | | |
| SCCA | کولپوسکوپی در دوران بارداری ^b | |
| AGC | | |
| AIS | | |
| adenoCA | | |

^a زنان + ۳۰ ساله

^b کورتاژ اندوسرویکس و نمونه‌برداری از اندومتر در دوران بارداری ممنوع است.

adenoCA: آدنوکارسینوم؛ AGC: سلول‌های غده‌ای آتیپیک؛ AIS: آدنوکارسینوم درجا؛ ASC-H: سلول‌های سنگفرشی آتیپیک؛ نمی‌توان ضایعه
ایترالپی تلیال سنگفرشی درجه بالا را رد کرد؛ ASC-US: سلول‌های سنگفرشی آتیپیک با اهمیت نامشخص؛ HPV: پاپیلوما ویروس انسانی؛ HSIL:
ضایعه ایترالپی تلیال سنگفرشی درجه بالا؛ LSIL: ضایعه ایترالپی تلیال سنگفرشی درجه پایین؛ SCCA: کارسینوم سلول سنگفرشی.
برگرفته از Wright, ۲۰۰۷a؛ کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۳a.

دچار افاسمان کامل شود و بخش پوزانته توسط لایه نازکی از بافت سرویکس از واژن جدا می‌شود. دیلاتاسیون معمولاً بلافاصله بعد از وارد کردن فشار با نوک انگشت رخ می‌دهد، اما ممکن است به دیلاتاسیون دستی یا برش صلیبی نیاز باشد.

به مدت چندین دهه، کونیزاسیون با چاقوی سرد با ناکفایتی دهانه رحم و زایمان پیش از موعد مرتبط بود. با این حال، ارتباط میان زایما پیش از موعد و عمل LEEP هنوز مورد بحث است (Castanon, ۲۰۱۲؛ Conner, ۲۰۱۴؛ Stout, ۲۰۱۵؛ Werner, ۲۰۱۰). به نظر می‌رسد اندازه بافت برداشته شده ارتباط مستقیمی با پیامدهای نامطلوب داشته باشد (Weinmann, ۲۰۱۷).

پس از کونیزاسیون به ترانسفوزیون نیاز پیدا کردند (Averette, ۱۹۷۰). تا حد امکان می‌بایست از انجام کونیزاسیون در دوران بارداری اجتناب شود، چرا که خطر سقط، پارگی پرده‌ها، خونریزی و زایمان پیش از موعد را افزایش می‌دهد.

زنان مبتلا به CIN که پیش از بارداری درمان شده‌اند ممکن است دچار عوارض بارداری شوند. تنگی سیکاتریسی دهانه رحم ناشایع است، اما ممکن است به دنبال ترومای سرویکس پس از کونیزاسیون، جراحی اکسیزیون الکتروسرجیکال حلقه‌ای (LEEP) و جراحی لیتری رخ دهد. تنگی سرویکس تقریباً همیشه طی زایمان ایجاد می‌شود. سرویکس که به اصطلاح به هم چسبیده است ممکن است بدون دیلاتاسیون



تصویر ۳-۶۳ مقطع سائیتال MRI در حالت T2 از یک رحم باردار ۳۲ هفته. یک توده بزرگ در دهانه رحم دیده می‌شود که نشان‌دهنده کارسینوم است (پیکان‌ها).

فردی است و با توجه به مرحله بیماری، سن بارداری و تمایل فرد برای ادامه بارداری انجام می‌شود. به مرحله IA1 بیماری، بیماری با تهاجم میکروسکوپی اطلاق می‌شود که ضایعاتی هستند که بیشترین عمق درگیری آنها ≥ 3 میلی‌متر و پهن‌ترین گسترش جانبی آنها ≥ 7 میلی‌متر است (کمیت FIGO انکولوژی زنان، ۲۰۰۹). اگر بیماری توسط بیوپسی مخروطی تخمین داده شود، درمان از دستورالعمل‌های مشابه مربوط به بیماری داخل اپی‌تلیالی پیروی می‌کند. به طور کلی ادامه بارداری و زایمان واژینال بی‌خطر هستند و درمان قطعی به ۶ هفته پس از زایمان موکول می‌شود.

از سوی دیگر کانسر مهاجم تقریباً باید به صورت فوری درمان شود. در طی نیمه اول بارداری می‌توان درمان فوری را توصیه کرد اما در عین حال تصمیم برای درمان بستگی به تصمیم در مورد ادامه بارداری نیز دارد. یکی از انتخاب‌ها در طول نیمه دوم بارداری این است که نه تنها منتظر باشیم تا جنین به حد قابل زنده ماندن برسد بلکه صبر کنیم تا بلوغ جنین نیز کامل شود (Greer, ۱۹۸۹). در دو مطالعه بر روی ۴۰ زن باردار بالای ۲۰

کانسر مهاجم دهانه رحم

در اثر انجام تست پاپ اسمیر میزان بروز کارسینوم مهاجم دهانه رحم به طور قابل توجهی کاهش یافته است (ACOG, ۲۰۱۶b) و در ایالات متحده حدوداً ۱ مورد در هر ۸۵۰۰ بارداری است (Bigelow, ۲۰۱۷; Pettersson, ۲۰۱۰). تشخیص با بیوپسی‌هایی که طی کولیوسکوپی، کونیزاسیون یا از یک ضایعه به طور گراوس غیرطبیعی گرفته می‌شود تأیید می‌گردد. کارسینوم‌های سلول سنگ‌فرشی از میان تمامی انواع بافت شناختی ۷۵ درصد از تمامی سرطان‌های رحم را تشکیل می‌دهند، در حالی که آدنوکارسینوم‌ها ۲۵ درصد را به خود اختصاص می‌دهند. سرطان‌ها ممکن است به صورت رشد اگزوفیتی یا اندوفیتی، به صورت توده پولیپوئید، بافت پاپیلاری یا سرویکس شبکه‌ای شکل، به صورت زخم سرویکس یا توده گرانولار یا بافت نکروتیک باشند. ممکن است ترشح آبکی، چرکی، بدبو یا خونی نیز وجود داشته باشد. بیوپسی از ضایعات مشکوک به کمک فورسپس Tischler لازم است. ممکن است عروق غیر طبیعی موجب خونریزی بیش از حد انتظار محل بیوپسی شوند، که معمولاً توسط خمیر Monsel یا فشار کنترل می‌شود.

سرطان دهانه رحم به صورت بالینی مرحله‌بندی می‌شود و ۷۰ تا ۷۵ درصد از افرادی که در طول بارداری تشخیص داده می‌شوند در مرحله I هستند (Bigelow, ۲۰۱۷; Morice, ۲۰۱۲). تغییرات فیزیولوژیک بارداری ممکن است در مرحله‌بندی دقیق اختلال ایجاد کند و شدت سرطان به احتمال بیشتری در زنان باردار کمتر از حد عادی تخمین زده می‌شود. به طور خاص، اندوراسیون قاعده لیگامان پهن که گسترش تومور فراتر از سرویکس را مشخص می‌کنند ممکن است به دلیل نرم شدن سرویکس، پاراسرویکس و پارامتریال در اثر بارداری کمتر بارز باشد. مرحله‌بندی تغییر می‌کند و به طور تیپیک شامل یافته‌های معاینه لگنی و سونوگرافی کلیه، رادیوگرافی قفسه سینه، سیستوسکوپی، پروکتوسکوپی و احتمالاً بیوپسی مخروطی است. با وجود اینکه تصویربرداری MRI به صورت رسمی از مرحله‌بندی بالینی استفاده نمی‌شود، اما می‌توان از آن بدون ماده حاجب گادولینیوم جهت اطمینان حاصل کردن از درگیری مجاری ادراری و غدد لنفاوی استفاده کرد (تصویر ۳-۶۳).

درمان و پیش‌آگهی. درمان کانسر دهانه رحم در زنان باردار

هیستریکتومی پیدا خواهند کرد. از آنجا که القای زایمان یا دیلاتاسیون و تخلیه موجب خطرات خونریزی شدید می‌شود، این درمان انتخاب می‌شود.

بارداری تأثیر منفی بر پیش‌آگهی سرطان دهانه رحم ندارد، و پیامدهای مشابه در زنان باردار و غیر باردار دیده شده است (Amant, Mogas, ۲۰۱۴; ۲۰۱۳). در یک مطالعه مورد - شاهدهی بر روی ۴۴ زن مبتلا به سرطان دهانه رحم مرتبط با بارداری، نرخ کلی بقای ۵ ساله هم در زنان باردار و هم گروه کنترل غیرباردار تقریباً ۸۰ درصد بود (Van der Vange, ۱۹۹۵).

وضع حمل. پیامدهای نامطلوب پروگنوستیک احتمالی زایمان واژینال بر روی دهانه رحم سرطانی ناشناخته است. در مورد نوع زایمان، به ویژه در صورتی که ضایعات کوچک بوده و در مراحل اولیه باشند، اختلاف نظر وجود دارد. ضایعات حجیم یا شکننده ممکن است در حین زایمان واژینال دچار خونریزی قابل توجه شوند. در عین حال مواردی از عود در محل جوشگاه ایزویوتومی گزارش شده است که ناشی از «کاشته شدن» سلول‌های تومورال در این محل می‌باشد (Goldman, ۲۰۰۳). بنابراین، اکثر پزشکان زایمان سزارین را ترجیح می‌دهند.

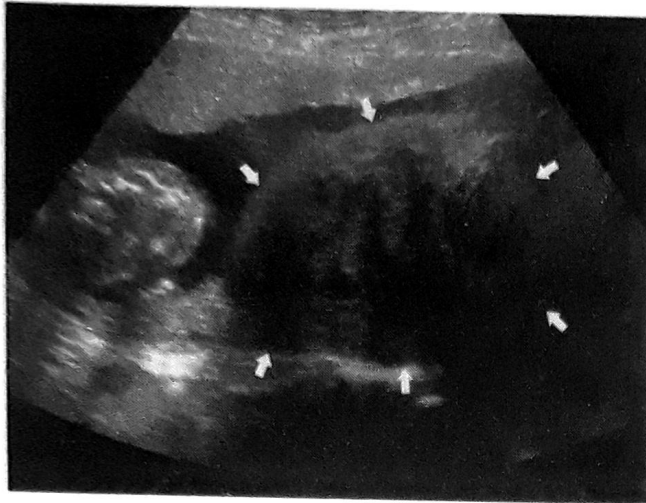
بارداری پس از برداشتن رادیکال دهانه رحم. تجربه بارداری در زنانی که پیش از بارداری تحت برداشتن رادیکال دهانه رحم با حفظ قدرت باروری به دلیل سرطان مرحله IB1 و IB2 دهانه رحم قرار گرفته‌اند رو به رشد است. طول این عمل جراحی واژینال، سرویکس در سطح سوراخ داخلی بریده می‌شود و یک سر کلاژ با بخیه دائمی اطراف ناحیه ایسموس زده می‌شود تا از بارداری بعدی حمایت کند. سپس ایسموس رحم به واژن نزدیک شده و بازسازی می‌شود. به دلیل ایجاد سرکلاژ دائمی، انجام برش کلاسیک سزارین جهت زایمان الزامی است. Shepherd و همکاران (۲۰۰۶) پیامدهای بارداری را در ۱۲۳ زن که در مؤسسه ایشان تحت مراقبت بودند و این شرایط را دارا بودند بررسی کردند. از میان ۶۳ زنی که باردار شدند، ۱۹ زن ۲۸ نوزاد زنده به دنیا آوردند. همگی زنان تحت زایمان سزارین کلاسیک قرار گرفتند و یک چهارم قبل از هفته ۳۲ بارداری زایمان کردند. یافته‌های مشابهی توسط Kim (۲۰۱۲) و Park (۲۰۱۲) و همکارانش گزارش شدند.

هفته که مبتلا به کارسینوم مرحله I یا مرحله IIA بودند، به این نتیجه رسیده شد که درمان تأخیری در زنانی که ضایعات حجیم ناشناخته منطقی بود (Takushi, ۲۰۰۲; Van Vliet, ۱۹۹۸). انتخاب دیگر این است که مرحله‌بندی را با استفاده از لنفادنکتومی لاپاروسکوپی کامل کرد و در صورت رد متاستاز، درمان به تأخیر انداخته شود (Alouini, ۲۰۰۸; Favero, ۲۰۱۰). در یک متآنالیز اخیر، کموتراپی نئوآدجوانت با مشتقات پلاستین جهت درمان در بارداری امیدبخش بوده است (Zagouri, ۲۰۱۳).

درمان جراحی و پرتودرمانی علی‌رغم اینکه کارایی یکسانی دارند، اما هیستریکتومی رادیکال و لنفادنکتومی گنگی درمان ارجح کارسینوم مهاجم در اکثر زنان مبتلا به ضایعات مرحله I و مرحله IIA زودرس هستند. رادیوتراپی جهت درمان سرطان دهانه رحم سبب تخریب تخمدان و احتمالاً از بین رفتن عملکرد جنینی و متولاً سبب آسیب روده‌ها و مجاری ادراری می‌شود. در میان ۴۹ زن مبتلا به سرطان مرحله IB مرتبط با بارداری، خطر عوارض شدید مرتبط با رادیوتراپی ۳۰ درصد بود، در حالی که این نرخ در مورد جراحی تنها ۷٪ بود (Nisker, ۱۹۸۳). قبل از ۲۰ هفته معمولاً برداشتن رحم همراه با جنین داخل آن انجام می‌شود. با این حال در مراحل پیشرفته‌تر بارداری ممکن است در ابتدا انجام هیستروتومی ضرورت داشت باشد.

سایر اعمال جراحی علی‌رغم اینکه کمتر انتخاب می‌شوند، اما در مراحل اولیه سرطان دهانه رحم مورد بررسی قرار گرفته‌اند. Ungar و همکارانش (۲۰۰۶) در مطالعه خود ۵ زن باردار را که دچار کارسینوم مرحله IB1 بودند پیش از هفته ۲۰ بارداری تحت جراحی رادیکال برداشتن دهانه رحم از راه شکم قرار دادند. Yahata و همکارانش (۲۰۰۸) ۴ زن باردار مبتلا به آدنوکارسینوم مرحله IA1 را بین هفته‌های ۱۶ تا ۲۳ بارداری تحت عمل مخروط برداری با لیزر قرار دادند و همگی این بیماران زایمانشان در زمان ترم انجام شد. Van Calsteren و همکارانش (۲۰۰۸) نتایج موفقیت‌آمیز مشابهی را گزارش کردند.

در کانسرهایی که گسترده‌تر هستند از پرتودرمانی نیز استفاده می‌شود. در صورتی که زنی در مراحل اولیه بارداری تصمیم بگیرد که درمان شود پرتوتابی بیرونی برایش انجام می‌شود و سپس در صورتی که سقط خودبه‌خودی اتفاق نیفتد کورتاژ انجام خواهد شد. در طی سه ماهه دوم ممکن است سقط خودبه‌خودی به تعویق بیفتد. در این حالت تا یک چهارم بیماران نیاز به



رحم لیومیوم

لیومیوم رحم که میوم و گاهی اوقات به اشتباه فیروئید نیز نامیده می‌شوند، تومورهای شایع خوش خیم عضله صاف هستند. بروز این توده‌ها در طول بارداری تقریباً ۲ درصد است و طیف گزارش شده به فرکانس انجام سونوگرافی روتین و ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه بستگی دارد (Qidwai, ۲۰۰۶; Shout, ۲۰۱۰). به طور مثال، Laughlin و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای بر روی ۴۲۷۱ زن گزارش کردند که شیوع لیومیوم در سه ماهه اول در زنان سیاه‌پوست بیشترین مقدار (۱۸ درصد) و در زنان سفیدپوست کمترین حد (۸ درصد) بود (Laughlin, ۲۰۰۹).

محل ایجاد لیومیوم‌ها متفاوت است و ممکن است به صورت زیر مخاطی، ساب سروزال یا اینترامورال باشند. این توده‌ها می‌توانند با شیوع کمتری در دهانه رحم یا لیگامان پهن ایجاد شوند. برخی از لیومیوم‌ها انگلی می‌شوند و خون‌رسانی آنها از ساختارهای مجاور نظیر امتوم بسیار پر عروق صورت می‌گیرد. در تظاهر نادر لیومیوماتوز پریتونئال منتشر^۱ تومورهای متعدد ساب پریتونئال خوش خیم عضله صاف مشابه کارسینوماتوز منتشر دیده می‌شوند. این تومورها به احتمال زیاد ناشی از تحریک استروژنی سلول‌های مزانشیال ساب کولومیک چندمرکزی و تبدیل آنها به سلول‌های عضله صاف هستند (Bulun, ۲۰۱۵). اغلب این تومورها پس از بارداری پسرقت می‌کنند.

اثر تحریکی بارداری بر روی رشد میوم غیرقابل پیش‌بینی است و می‌تواند بسیار قابل توجه باشد. این تومورها در زنان مختلف به صورت گوناگونی پاسخ می‌دهند و ممکن است طی بارداری رشد کنند، پسرقت کنند و یا تغییری نکنند (Laughlin, ۲۰۰۹; Neiger, ۲۰۰۶).

میوم‌ها به ویژه در دوران بارداری ممکن است با سایر توده‌های آدنکس اشتباه شوند و انجام سونوگرافی ضروری است (تصویر ۴-۶۳). در زنانی که یافته‌های سونوگرافیک در آنها واضح نیست، انجام تصویربرداری MRI پس از سه ماهه اول بارداری ضروری است. لیومیوم‌ها پس از تشخیص نیازی به پایش از طریق سونوگرافی سریال ندارند، مگر در صورتی که امکان بروز عوارض مرتبط با آن وجود داشته باشد.

علامه. اکثر لیومیوم‌ها بدون علامت هستند، اما درد حاد یا

تصویر ۴-۶۳ سونوگرافی یک رحم باردار که لیومیوم بزرگ رحمی دارد. توده هتروژن (پیکان‌ها) در کنار جنین (که در مقطع عرضی دیده می‌شود) قرار دارد و ظاهر کلاسیک لیومیوم در بارداری را نشان می‌دهد. جفت در قدام قرار دارد و توده از سگمان خلفی تحتانی رحم منشأ می‌گیرد و بیش از نیمی از حجم کلی رحم را اشغال می‌کند.

مزمن یا احساس فشار ممکن است ایجاد شود. جهت درمان درد مزمن ثانویه به اندازه بزرگ تومور می‌توان از داروهای مسکن غیر ناركوتیک استفاده کرد (Dogan, ۲۰۱۶). در برخی موارد به صورت حادتر میوم‌ها از ظرفیت خون‌رسانی خود فراتر رفته و انفارکتوس هموراژیک رخ می‌دهد که دژنراسیون قرمز یا گوشتی نامیده می‌شود. از نظر بالینی، درد شکمی حاد فوکل و تندرns وجود دارد و گاهی اوقات تب خفیف و لکوسیتوز نیز رخ می‌دهند. بنابراین، افتراق دژنراسیون تومور از آپاندیسیت، دکولمان جفت، سنگ حالب یا پیلونفریت مشکل است. تصویربرداری سونوگرافیک می‌تواند کمک‌کننده باشد، اما پایش دقیق ضروری است چرا که میوم انفارکته تشخیصی است که با رد سایر علل گذاشته می‌شود. در برخی از زنان، زایمان پیش از موعد در اثر التهاب مربوط تحریک می‌شود.

درمان به کمک داروهای مسکن صورت می‌گیرد و اغلب علائم طی چندین روز از بین می‌روند. در صورت انجام درمان بیشتر جهت ممانعت از زایمان پیش از موعد، نظارت دقیق جهت

1- Leiomyomatosis peritonealis disseminata



تصویر ۵-۶۳ انجام زایمان سزارین به دلیل وجود یک لیومیوم بزرگ در سگمان تحتانی رحم. برش عمودی کلاسیک رحم که در سمت چپ میوم دیده می‌شود ایجاد شد تا بتوان جنین را وضع حمل کرد.

واژینال را در زنانی که میوم ≤ 10 سانتی‌متر داشتند گزارش کردند. این داده‌ها در مخالفت با زایمان سزارین امپایریکال برای لیومیوم هستند و ما معمولاً اجازه می‌دهیم یک بار لیبر انجام شود، مگر در صورتی که میوم به صورت واضح کانال زایمانی را مسدود کرده باشد. در صورتی که زایمان سزارین اندیکاسیون داشته باشد، به طور کلی به میوم‌ها دست‌زده نمی‌شود مگر در صورتی که سبب خونریزی مقاوم شده باشند. یک مشکل مهم این است که هیستریکتومی سزارین ممکن است به دلیل جابجایی لترال رحم در اثر تومور از نظر تکنیکی دشوار باشد.

خونریزی ناشی از میوم ممکن است به دلایل مختلفی طی بارداری رخ دهد. خونریزی به همراه سقط، زایمان پیش از موعد یا جفت سرراهی و دکولمان جفت به خصوص شایع‌تر است. با شیوع کمتر ممکن است خونریزی ناشی از یک میوم زیر مخاطی باشد که از رحم به داخل دهانه رحم یا واژن پرولاپس کرده است. در این موارد غیرطبیعی، علی‌رغم اینکه خونریزی زیاد یا پایدار ممکن است نیازمند مداخله زودتر باشد، اما در صورت امکان می‌توان ساقه توده را از طریق واژن و نزدیک به ترم لیگاته کرد تا از کنده شدن تومور طی زایمان جلوگیری شود.

در علت عمومی ضروری است. علی‌رغم اینکه به جراحی ندرتاً در بول بارداری نیاز می‌شود، اما انجام میومکتومی در موارد بسیار کمی پیامدهای خوبی به همراه داشته است (Celik, 2002; De Lencastre, 2001). درصد بیشتری از ۲۳ زن گزارش شده در هفته‌های ۱۴ تا ۲۰ بارداری بودند و در تقریباً نیمی از آنها جراحی به دلیل درد انجام شده بود. در برخی از زنان، لیومیوم اینترامورال در تماس با محل لانه‌گزینی قرار داشت، به جز یک مورد سقط بلافاصله پس از جراحی در ۱۹ هفته‌گی، مابقی زنان در زمان ترم تحت زایمان سزارین قرار گرفتند.

گاهی اوقات، میوم‌های ساب سروزی پایه‌دار دچار تورش و نکروز دردناک پس از آن می‌شوند. در چنین نوزادی می‌توان از آپاروسکوپی یا لاپاروتومی جهت لیگاسیون پایه میوم و رزکت کردن تومور نکروتیک استفاده کرد. با این حال ما بر این عقیده‌ایم که جراحی می‌بایست محدود به تومورهایی باشد که یک پایه مشخص که قابل کلامپ کردن و لیگاسیون باشد دارند.

عوارض بارداری. میوم‌ها به عوارضی نظیر زایمان پیش از موعد، دکولمان جفت، مال پرزانتاسیون جنین، توقت لیبر، زایمان سزارین و خونریزی پس از زایمان مرتبط‌اند. Coronado و همکاران (2000) در بررسی بر روی پیامدهای بارداری در ۲۰۶۵ زن مبتلا به لیومیوم گزارش کردند که دکولمان جفت و پرزانتاسیون بریج هرکدام چهار برابر افزایش، خونریزی سه ماهه اول و اختلال لیبر هرکدام ۲ برابر و زایمان سزارین شش برابر بیشتر بود. Salvador و همکاران (2002) افزایش ۸ برابری خطر سقط سه ماهه دوم را در این زنان گزارش کردند اما به این نتیجه رسیدند که آمنیوستنز ژنتیکی خطر را افزایش نمی‌داد.

مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده موربیدیت در بارداری عبارتند از اندازه و محل لیومیوم (Ciavattini, 2015; Jenabi, 2018; Le Gall, 2014). نزدیک بودن میوم به محل لانه‌گزینی جفت نیز عامل مهمی است. به طور خاص در صورتی که جفت در مجاورت جیموم یا بر روی آن لانه‌گزینی کرده باشد، خطر سقط، زایمان پیش از موعد، دکولمان جفت و خونریزی پس از زایمان همگی افزایش می‌یابند. میوم‌های پشت جفت نیز با محدودیت رشد جنی همراهند (Knight, 2016). تومورهای دهانه رحم یا قسمت تحتانی رحم ممکن است سبب متوقف شدن زایمان نبند که در تصویر ۵-۶۳ نشان داده شده است. علی‌رغم این عوارض، Qidwai و همکاران (2006) نرخ ۷۰ درصدی زایمان

ضایعات اندومتری

گاهی اوقات اندومتریوز پس از زایمان و در اثر کاشته شدن اندومتر در محل برش شکمی زایمان سزارین یا اسکار اپیزیوتومی ایجاد می شود (Bumpers, ۲۰۰۲). در این صورت این ضایعات توده قابل لمسی را تشکیل می دهند که می تواند موجب درد موضعی چرخه ای شود. اندومتریوم های تخمدانی در بخش بعدی توصیف خواهند شد.

آدنومیوز معمولاً در زنان مسن تر یافت می شود. بروز آن حداقل تا حدودی به مخدوش شدن حاشیه اندومتریال - میومتریال طی کورتاژ نیز حین سقط ارتباط دارد (Curtis, ۲۰۰۲). Hashimoto و همکاران (۲۰۱۷) در یک مطالعه مورد شاهدهی، میزان بیشتر سقط سه ماهه دوم، پره اکلامپسی، موقعیت نادرست جنینی، و وضع حمل پیش از موعد را گزارش کردند.

کارسینوم اندومتر، این بدخیمی وابسته به استروژن معمولاً در زنان بالای ۴۰ سال دیده می شود. بنابراین ندرتاً در بارداری با آن برخورد می شود. Hannuna و همکاران (۲۰۰۹)، ۲۷ مورد که در طول بارداری یا طی ۴ ماه اول پس از بارداری تشخیص داده شده بودند را یافت کردند. اکثر موارد در نمونه های کورتاژ سه ماهه اول یافت شدند (Hannuna, ۲۰۰۹). این کارسینوم ها معمولاً آدنوکارسینوم های به خوبی تمایز یافته و در مراحل اولیه ای هستند که درمان آنها شامل هیستریکتومی شکمی توتال و سالپنگوآوووفورکتومی دوطرفه است. ندرتاً جهت حفظ قدرت باروری در آینده از کورتاژ با یا بدون پروژسترون تراپی پس از عمل در بیمارانی که سرطان در آنها در نمونه کورتاژ سقط تشخیص داده شده است استفاده می شود (Schammel, ۱۹۹۸). مطالعات بسیاری رویکردی محافظه کارانه را در زنان غیرباردار خاصی که مبتلا به سرطان اندومتر هستند و تمایل دارند قدرت باروری خود را حفظ کنند توصیه کرده اند. در یک مطالعه که بر روی ۱۳ زن تحت درمان با پروژستین برای آدنوکارسینوم به خوبی تمایز یافته و در مراحل اولیه انجام شد، ۹ زن نوزادان زنده به دنیا آوردند و چهار زن از ۶ زنی که دچار عود شدند به یک دوره درمانی دیگر پاسخ دادند (Gotlieb, ۲۰۰۳). پیامدهای مشابهی توسط Niwa و همکاران (۲۰۰۵) در ۱۲ زن و توسط Signorelli و همکاران (۲۰۰۹) در ۲۱ زن گزارش شدند. علی رغم نرخ های مورد قبول بارداری، مواردی از عود و مرگ

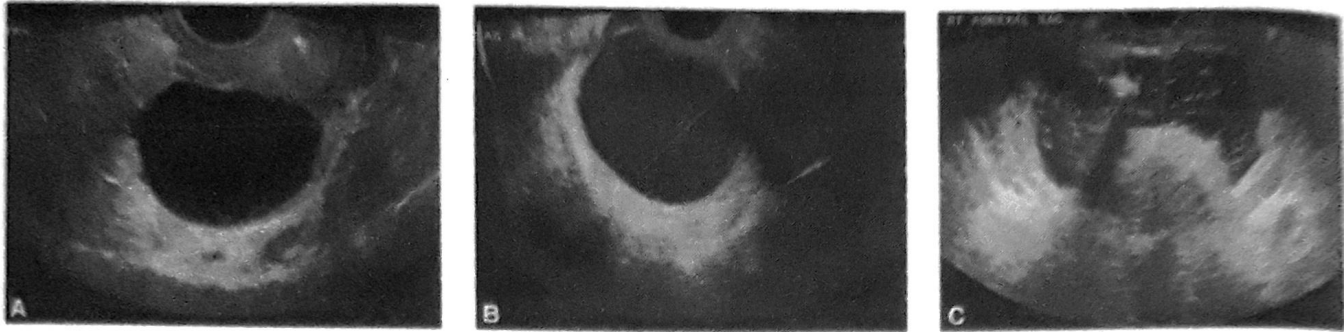
خوشبختانه، میوم ها ندرتاً عفونی می شوند (Genta, ۲۰۰۱). این امر به خصوص پس از زایمان شایع است، به خصوص در صورتی که تومور بلافاصله در مجاورت محل لانه گزینی باشد (Lin, ۲۰۰۲). همچنین ممکن است در اثر سقوط عفونی، عفونی شوند و استفاده از دیلاتور یا کورت تیز سبب پرفوراسیون میوم گردد.

ملاحظات مرتبط با باروری. علی رغم شیوع نسبتاً بالای میوم در زنان جوان، مشخص نیست که آیا این توده ها فارغ از اینکه سبب سقط می شوند که در فصل ۱۸ بحث شد از قدرت باروری می کاهند یا خیر. Pritts (۲۰۰۱) در بررسی ۱۱ مطالعه به این نتیجه رسید که میوم های زیر مخاطی تأثیر قابل توجهی بر روی باروری می گذارند. وی به این نتیجه نیز رسید که میومکتومی هیستروسکوپی سبب بهبود ناباروری و نرخ سقط در این زنان می شود. میوم های مرتبط با ناباروری در سایر نقاط ممکن است نیازمند انجام لاپاروسکوپی یا لاپاروتومی برای اکسیزیون باشند.

برخی از این روش های درمان ناباروری ممکن است بر روی بارداری های موفقیت آمیز تأثیر بگذارند. به طور مثال، پس از میومکتومی نگرانی هایی در رابطه با پارگی رحم قبل و حین لیبر وجود دارد (ACOG, ۲۰۱۶a). درمان فردی است و بررسی گزارش عمل جراحی گذشته لازم است. اگر رزکسیون میوم سبب ایجاد نقص در حفره اندومتر یا در مجاورت آن شود، معمولاً وضع حمل سزارین قبل از شروع زایمان انجام می شود.

آمبولیزاسیون شریان رحمی میوم علی رغم اینکه در مقایسه با جراحی تأثیر کمتری دارد، اما جهت درمان ناباروری یا علایم میوم به کار گرفته می شود (Mara, ۲۰۰۸). در زنانی که بدین صورت درمان شوند خطر سقط، زایمان سزارین و خونریزی پس از زایمان افزایش می یابد (Homer, ۲۰۱۰). در حال حاضر، انجمن رادیولوژی مداخله ای (Stokes, ۲۰۱۰) آمبولیزاسیون میوم را در زنانی که در آینده قصد باردار شدن دارند نسبتاً کنترا اندیکه به حساب می آورد.

در نهایت، خارج از ایالات متحده می توان از ulipristal (نوعی تعدیل کننده اختصاصی گیرنده پروژسترون) برای پسرقت میوم استفاده کرد. بارداری های بعدی موفق و بدون رشد مجدد تومور نیز گزارش شده اند (Luyckx, ۲۰۱۴).



تصویر ۶-۶ ویژگی‌های سونوگرافیک توده‌های آدنکسی شایع در دوران بارداری. A. یک کیست ساده بدون اکو با دیواره‌های صاف مشخصه کیست فیزیولوژیک جسم زرد یا کیست آدنوم خوش خیم است. B. ساختار کیستیک به همراه اکوی منتشر داخلی با سطح پایین که مطرح‌کننده اندومتریوم یا جسم زرد همورازیک است. C. تراکم کیستیک بالغ به صورت یک کیست آدنکسی (یا کیست مشخص شده است) دیده می‌شود که خطوط و نقاط تشدید شده‌ای دارد که نشان‌دهنده مو در محورهای طولی و عرضی هستند. یک ندول جدار (برجستگی راکي تانسکی) در زاویه مرکزی تحتانی این کیست دیده می‌شود. این برجستگی‌های مدور اندازه‌های بین ۱ تا ۴ سانتی‌متر دارند، اغلب هیپراکو هستند و با دیواره کیست زاویه حاده تشکیل می‌دهند. علی‌رغم اینکه در اینجا نشان داده نشده است، اما سطوح جری - مایع اغلب در تراکم‌های کیستیک دیده می‌شوند.

این نتیجه رسیدند که ۱ درصد از ۹۳۷۵ توده تخمدانی حقیقتاً بدخیم بودند و ۱ درصد دیگر پتانسیل پایین بدخیمی داشتند. در توده‌هایی که توسط جراحی برداشته می‌شوند، میزان بدخیمی بیشتر است و از ۴ تا ۱۳ درصد متغیر است؛ احتمالاً این موضوع منعکس‌کننده نگرانی بیشتر قبل از جراحی از نظر سرطان می‌باشد (Hoffman, ۲۰۰۷; Sherard, ۲۰۰۳).

اکثر توده‌های تخمدان در زنان باردار بدون علامت هستند. برخی سبب ایجاد احساس فشار یا درد مزمن می‌شوند و درد حاد شکمی ممکن است ناشی از تورشن، پارگی یا خونریزی باشد. خونریزی ندرتاً به حدی است که سبب ایجاد هیپوولمی شود.

تشخیص

بسیاری از توده‌های تخمدان طی سونوگرافی روتین پره‌ناتال یا طی تصویربرداری انجام شده برای اندیکاسیون‌های دیگر نظیر ارزیابی علایم تشخیص داده می‌شوند. تصویر تیپیک سونوگرافیک این توده‌ها در تصویر ۶-۶ دیده می‌شود. در برخی از موارد می‌توان از تصویربرداری MRI جهت ارزیابی آناتومی پیچیده استفاده کرد.

آنتی‌ژن کانسر ۱۲۵ (CA125) به عنوان یک شاخص تومور مطرح است و سطوح آن اغلب در بدخیمی‌های تخمدان بالاست.

گزارش شده است و درمان محافظه کارانه، استاندارد نمی‌باشد (Erkani, ۲۰۱۰).

تخمدان

توده‌های تخمدان که در طول بارداری یافت می‌شوند نسبتاً شایع‌اند و میزان بروز گزارش شده به جمعیت و مطالعه بستگی دارد. عوامل دخیل عبارتند از اینکه آیا مطالعات در مراکز ارجاعی یا مراقبت‌های اولیه انجام شده‌اند، فرکانس سونوگرافی پره‌ناتال و اینکه چه اندازه‌ای «توده» در نظر گرفته می‌شود. بنابراین شگفت‌انگیز نیست که میزان بروز این توده‌ها از ۱ در هر ۱۰۰ بارداری تا ۱ در هر ۲۰۰۰ بارداری گزارش شده است (Whitecar, ۱۹۹۹; Zanetta, ۲۰۰۳). میزان بروز مطلق بدخیمی‌های تخمدان در سازمان ثبت سرطان در کالیفرنیا ۱ در هر ۱۹۰۰۰ بارداری بود (Smith, ۲۰۰۳).

شایع‌ترین توده‌های تخمدان عبارتند از کیست‌های جسم زرد، اندومتریوم‌ها، سیست‌آدنوم خوش خیم و تراکم کیستیک بالغ که درموند نامیده می‌شود. از آنجایی که زنان باردار معمولاً جوان هستند، تومورهای بدخیم و تومورهای که پتانسیل پایین بدخیمی دارند ناشایع‌اند. تجارب ما در بیمارستان پارکلند مشابه یافته‌های گزارش شده توسط Leiserowitz و همکاران (۲۰۰۶) است که به

(۲۰۰۸).

شایع‌ترین حالت خونریزی تخمدان به دنبال پارگی کیست جسم زرد رخ می‌دهد. اگر تشخیص قطعی باشد و علائم فروکش کنند، نظارت و پایش بیمار معمولاً کفایت می‌کند. نگرانی در رابطه با ادامه خونریزی معمولاً بررسی جراحی را الزامی می‌کند. اگر جسم زرد قبل از هفته ۱۰ بارداری برداشته شود، توصیه می‌شود حمایت پروژسترونی جهت حفظ بارداری انجام شود. رژیم‌های درمانی مناسب عبارتند از (۱) پروژسترون میکرونیزه (Prometrium) ۲۰۰ یا ۳۰۰ میلی‌گرم خوراکی یک بار در روز؛ (۲) ژل پروژسترون ۸٪ واژینال (Crinone) مصرف یک اپلیکاتور واژینال در روز به علاوه ۱۰۰ یا ۲۰۰ میلی‌گرم پروژسترون میکرونیزه خوراکی یک بار در روز یا (۳) ۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات داخل عضلانی، ۱۵۰ میلی‌گرم. در مورد آخر، اگر دارو بین هفته‌های ۸ تا ۱۰ بارداری تجویز شود، تنها یک تزریق بلافاصله پس از جراحی لازم است. اگر جسم زرد بین هفته‌های ۶ تا ۸ بارداری برداشته شود، می‌بایست دو دوز اضافه ۱ تا ۲ هفته پس از دوز اول تجویز شوند.

توده آدنکسی بدون علامت

از آنجایی که اکثر این توده‌ها به صورت تصادفی یافت می‌شوند، ملاحظات درمانی عبارتند از اینکه آیا رزکسیون است یا خیر و زمان آن. یک توده کیستیک با ظاهر خوش‌خیم که کوچک‌تر از ۵ سانتی‌متر باشد اغلب نیازی به نظارت بیشتر پیش از زایمان ندارد. در اوایل بارداری این احتمالاً یک کیست جسم زرد است که تا اوایل سه ماهه دوم برطرف می‌شود. در کیست‌های ≤ 10 سانتی‌متر به دلایل خطر قابل توجه بدخیمی، تورشن یا توقف زایمان، برداشت توده به کمک جراحی منطقی است. تومورهای بین ۵ تا ۱۰ سانتی‌متر می‌بایست به دقت از طریق سونوگرافی، کالر داپلر و احتمالاً MRI بررسی شوند. اگر این توده‌ها ظاهر یک کیست ساده داشته باشند، می‌توان آنها را به صورت انتظاری و با نظارت از طریق سونوگرافی پیگیری کرد (Schmeler, ۲۰۰۵؛ Zanjeta, ۲۰۰۳). در صورتی که کیست‌ها رشد کنند، ویژگی‌های بدخیمی از خود نشان دهند یا علامت‌دار شوند رزکسیون انجام می‌شود. در مواردی که یافته‌های کلاسیک اندومتریوم یا تراتوم بالغ کیستیک وجود داشته باشد، می‌توان بعد از زایمان یا طی سزارین (با اندیکاسیون مامایی) توده را برداشت. با این حال در صورت وجود ویژگی‌های سونوگرافیک

نکته مهم این است که سطح این مارکر در اوایل بارداری و اوایل دوران نفاس به طور طبیعی و احتمالاً با منشأ دسیدوا افزایش می‌یابد (Aslam, ۲۰۰۰؛ Hagg, ۱۹۸۶؛ Spitzer, ۱۹۹۸). از سه ماهه دوم تا زمان ترم، سطح آن به طور طبیعی بالاتر از زنان غیرباردار نیست (بخش ضمیمه؛ Szecsi, ۲۰۱۴). با این حال، در صورت پره‌اکلاپسی شدید، سطوح آن به صورت غیر طبیعی افزایش می‌یابد (Karaman, ۲۰۱۴). سایر تومور مارکرهایی که برای تشخیص یا پایش پس از درمان تأیید شده‌اند عبارتند از OVA1، گنادوتروپین کوریونیک انسانی (hCG)، آلفا فیتوپروتئین و اینهیپین A و B (Liu, ۲۰۱۱).

عوارض

دو عارضه شایع هر توده تخمدانی عبارتند از تورشن و خونریزی. تورشن معمولاً سبب ایجاد درد مداوم و حاد یا حمله‌ای قسمت تحتانی شکم می‌شود که اغلب با تهوع و استفراغ همراه است. سونوگرافی اغلب به تشخیص کمک می‌کند. در سونوگرافی کالر داپلر وجود یک توده تخمدانی بدون جریان خون قویاً به نفع تورشن است. با این حال، پیچ‌خوردگی مختصر یا در مراحل اولیه ممکن است فقط جریان خون وریدی را مختل کند و بدین ترتیب خون‌رسانی شریانی دست‌نخورده باقی بماند. در صورت شک به تورشن می‌بایست لاپاروسکوپی یا لاپاروتومی انجام شود. برخلاف آموزش‌های پیشین، آدنکسکتومی به طور معمول ضروری نیست تا از رها شدن لخته جلوگیری شود، بنابراین اکثر صاحب‌نظران توصیه می‌کنند بازکردن پیچ‌خوردگی انجام شود (McGovern, ۱۹۹۹؛ Zweig, ۱۹۹۳). در صورتی که تخمدان قابل حفظ کردن باشد طی چند دقیقه احتقان برطرف می‌شود و حجم تخمدان و سیانوز کاهش می‌یابند. با این حال اگر سیانوز باقی بماند، برداشت آدنکس انفارکته اندیکاسیون دارد.

اگر آدنکس سالم باشد، انتخاب‌هایی مطرح می‌شود. اول اینکه نئوپلاسم برداشته می‌شود. با این حال، سیستمیک تخمدان در یک تخمدان ایسکمیک و ادماتو ممکن است از نظر تکنیکی دشوار باشد و آدنکسکتومی ضروری است. دوم اینکه دیده شده است اوو فورکتومی یک‌طرفه یا دوطرفه خطر تورشن مکرر را کاهش می‌دهد (Djavadian, ۲۰۰۴؛ Germain, ۱۹۹۶). تکنیک‌های توصیف شده عبارتند از کوتاه کردن لیگامان رحمی تخمدان یا ثابت کردن لیگامان رحمی تخمدانی به خلف رحم، دیواره جانبی لگن یا لیگامان گرد (Fuchs, ۲۰۱۰؛ Weitzman,

بدخیمی می‌توان از طریق MRI بررسی‌های بیشتر انجام داد (Kao, ۲۰۰۵; Tannus, ۲۰۰۹).

سطح تام تستوسترون افزایش می‌یابد، اما این مشکل وجود دارد که سطوح این هورمون در بارداری طبیعی نیز به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (به بخش ضمیمه رجوع کنید). تشخیص‌های افتراقی عبارتند از سرطان تخمدان یا بیماری متاستاتیک شامل تومورهای سلول گرانولوزا، تکوما، تومورهای سلول سرتولی لایدیگ، تومورهای سلول لایدیگ، هیپر تکوز استرومال و لوتئینالیز بیش از حد فعال.

به طور کلی لوتئوم‌ها نیازمند مداخله جراحی نیستند، مگر در صورتی که تورشن، پارگی یا خونریزی رخ داده باشند (Masarie, ۲۰۱۰). این توده‌ها طی چند ماه اول پس از زایمان به طور خودبه‌خودی پسرفت می‌کنند و سطح آندروژن طی ۲ هفته اول پس از زایمان به طور قابل توجهی افت می‌کند (Wang, ۲۰۰۵). ممکن است به علت هیپرآندروژنمی، شیردهی حدوداً یک هفته یا بیشتر به تأخیر بیفتد (Dahl, ۲۰۰۸). عود در بارداری‌های بعدی نادر است.

لوتئینالیز بیش از حد فعال. در این اختلال در یک یا هر دو تخمدان کیست‌های تکا-لوتئینی متعدد بزرگ به ویژه پس از سه ماهه اول بارداری ایجاد می‌شود. کیست‌ها در اثر لوتئینه شدن لایه تکای داخلی فولیکولار و اکثراً در پاسخ به تحریک توسط سطوح بسیار بالای hCG ایجاد می‌شوند (Russell, ۲۰۰۹). به همین دلیل این کیست‌ها در جریان بیماری تروفوبلاستیک بارداری، حاملگی دوقلویی، هیدروپس فتالیز و سایر اختلالاتی که در آنها توده جفتی افزایش می‌یابد شایع‌ترند. ویریلیزاسیون مادر همانند لوتئوما در یک‌سوم از زنان رخ می‌دهد، اما هیچ گزارشی مبنی بر ویریلیزاسیون جنین وجود ندارد (Kanova, ۲۰۱۱; Malinowski, ۲۰۱۵).

ظاهر سونوگرافیک این تومورهای تخمدانی به صورت الگوی «چرخ پره‌دار» است (تصویر ۳-۲۰; Baxi, ۲۰۱۴). در صورتی که تشخیص قطعی باشد به غیر از وقوع تورشن و خونریزی، مداخله جراحی اندیکاسیون ندارد. این توده‌ها پس از زایمان پسرفت می‌کنند. اطلاعات محدودی پیش‌بینی احتمال بروز این بیماری در بارداری بعدی را امکان‌پذیر می‌دانند، اما در یک گزارش موردی، یک خانم مبتلا به لوتئینالیز بیش از حد، با ۳ بارداری گزارش شد (Bishop, ۲۰۱۶).

مطرح‌کننده سرطان نظیر سیتوم‌های ضخیم، ندول، سرانگی‌های پاییلاری یا اجزای توپر، رزکسیون سریع رزکسیون دارد (Caspi, ۲۰۰۰). در مرور بر روی ۵۶۳ توده، در حدود نیمی از توده‌ها ساده بودند و بقیه پیچیده بودند (Webb, ۲۰۱۵). در میان توده‌های ساده، یک درصد بدخیم و در میان توده‌های پیچیده، ۹ درصد، سرطانی بودند.

تقریباً ۱ نفر در هر ۱۰۰۰ زن باردار به دلیل توده آدنکسی تحت اکسپلوراسیون جراحی قرار می‌گیرند (Boulay, ۱۹۹۸). به طور کلی رزکسیون در هفته‌های ۱۴ تا ۲۰ بارداری انجام می‌شود، چرا که اکثر توده‌هایی که پسرفت می‌کنند تا آن زمان از بین رفته‌اند. همانگونه که در فصل ۴۶ ذکر شد، برداشتن لاپاروسکوپی یک روش مطلوب است (Naqvi, ۲۰۱۵; Sisodia, ۲۰۱۵). نکته مهم این است که در هر شرایطی که شک به وجود سرطان باشد، کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷b) توصیه می‌کند با یک انکولوژیست زنان مشورت شود.

تومورهای تخمدانی مرتبط با بارداری

لوتئوم بارداری. گروهی از توده‌های آدنکسی مستقیماً ناشی از اثر تحریکی هورمون‌های مختلف بارداری بر روی استرومای تخمدان هستند. این تومورها عبارتند از لوتئوم بارداری، لوتئینالیز بیش از حد فعال و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان.

لوتئوم‌های بارداری در این میان نئوپلازی‌های خوش‌خیم و یا نادر تخمدان هستند که تصور می‌شود از سلول‌های لوتئینه استروما منشأ بگیرند و به طور کلاسیک سبب افزایش سطح تستوسترون می‌شوند (Hakim, ۲۰۱۶; Irving, ۲۰۱۱). ۲۵ درصد از زنان مبتلا علایم ویریلیزاسیون دارند و از میان این زنان، تقریباً نیمی از جنین‌های دختر درجاتی از ویریلیزاسیون خواهند داشت. خوشبختانه اکثر مادران و جنین‌هایشان تحت تأثیر هیپر آندروژنمی قرار نمی‌گیرند، چرا که جفت به سرعت آندروژن را به استروژن تبدیل می‌کند (Kanova, ۲۰۱۱).

در موارد تبییک، توده آدنکسی به همراه ویریلیزاسیون مادر، سونوگرافی و اندازه‌گیری سطوح تستوسترون و CA125 را الزامی می‌کند. اندازه لوتئوم‌ها از میکروسکوپییک تا بزرگ‌تر از ۲۰cm متفاوت است. این توده‌ها، تومورهای توپری هستند که می‌توانند منفرد یا متعدد باشند و ممکن است به دلیل نقاط هموراژیک، کمپلکس باشند (Choi, ۲۰۰۰). در صورت نگرانی دوباره

سندرم تحریک بیش از حد تخمدان. این رخداد نادر با کیست‌های متعدد فولیکولار تخمدان به همراه افزایش نفوذپذیری مویرگی مشخص می‌شود. این واقعه اغلب عارضه درمان القای تخمک‌گذاری برای ناباروری است، با این حال ممکن است ندرتاً در بارداری‌های طبیعی نیز رخ دهد در یک بارداری مولار ناقص نیز گزارش شده است (Suzuki, ۲۰۱۴). اتیوپاتوزن احتمالی این اختلال، تحریک بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) توسط hCG در سلول‌های گرانولوزا - لوتئین است (Soares, ۲۰۰۸). این امر سبب افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود که می‌تواند به هیپوولمی به همراه آسیت، افیوژن پلور یا پریکارد، آسیب حاد کلیه و افزایش انعقادپذیری بیانجامد. یک طیف بالینی به همراه علائمی نظیر اتساع شکم، وزن‌گیری سریع، دیس‌پنه و هیپوولمی پیش‌رونده وجود دارد. عوارض جدی عبارتند از اختلال عملکرد کلیه، سندرم دیسترس تنفسی بالغین، پارگی تخمدان به همراه خونریزی و ترومبوآمبولی. بر خلاف لوتئینالیز بیش از حد، ویریلیزاسیون وجود ندارد (Suzuki, ۲۰۰۴).

رهنمودهای درمانی با جزئیات توسط انجمن طب تولیدمثل آمریکا (۲۰۱۶) منتشر شده است. درمان عمدتاً حمایتی است و بایستی به حفظ حجم عروقی و پیش‌گیری از ترومبوز توجه شود. در موارد شدید، پاراستنز می‌تواند کمک‌کننده باشد.

سرطان تخمدان

بدخیمی‌های تخمدان شایع‌ترین علت مرگ در تمامی زن‌ها در اثر سرطان‌های مجاری تناسلی هستند (جامعه سرطان آمریکا، ۲۰۱۷). هنوز، در زنان جوان ناشایع است و میزان بروز بدخیمی تخمدان در طول بارداری بین ۱ در ۲۰/۰۰۰ تا ۵۰/۰۰۰ تولد است (Palmer, ۲۰۰۹; Eiby, ۲۰۱۳). خوشبختانه، ۷۵ درصد از تومورهایی که در دوران بارداری یافت می‌شوند بدخیمی‌هایی در مراحل اولیه هستند که میزان بقای ۵ ساله آنها بین ۷۰ تا ۹۰ درصد است (Brewer, ۲۰۱۱). نوع بدخیمی‌ها نیز در زنان باردار با زنان مسن تفاوت قابل توجهی دارد. این تومورها به ترتیب بیشترین شیوع تا کمترین شیوع عبارتند از تومورهای ژرم سل و طناب جنسی - استرومال، تومورهای با پتانسیل بدخیمی پایین و در آخر تومورهای اپی‌تلیال (Morice, ۲۰۱۲).

به نظر می‌رسد بارداری تأثیری بر روی پیش‌آگهی اکثر بدخیمی‌های تخمدان ندارد. درمان کانسر تخمدان در زنان باردار

مشابه زنان غیرباردار است، البته باید در دوران بارداری برحسب سن بارداری تغییرات متناسبی در درمان ایجاد کرد. در صورتی که بررسی برش‌های منجمد تاییدکننده بدخیمی باشد باید به منظور مرحله‌بندی بیماری جراحی انجام گرفته و طی آن تمام سطوح صفاقی و احشایی به دقت مورد بررسی قرار گیرند (Giuntoli, ۲۰۰۶). شستشوی صفاق برای به دست آوردن نمونه سیتولوژی انجام می‌شود، نمونه‌برداری از سطح دیافراگم و صفاق انجام می‌شود، برداشتن امفتوم به‌طور کامل انجام می‌شود، و از گره‌های لنفی لگنی و پارائورتیک نمونه‌برداری می‌شود، اگر قابل دسترسی باشند.

در صورتی که بیماری پیشرفته باشد باید برای خارج کردن تومور آدنکسکتومی دوطرفه و امنتکتومی انجام داد. در اوایل بارداری از هیستریکتومی و توده‌برداری جراحی تهاجمی استفاده می‌شود. در سایر موارد، توده‌برداری حداقل که توضیح داده شد انجام می‌شود و جراحی خاتمه داده می‌شود. در برخی از موارد که بیماری مهاجم بوده و یا حجم تومور زیاد است می‌توان در دوران بارداری برای بیمار شیمی‌درمانی انجام داده و منتظر بلوغ ریه جنین باقی ماند. همان‌طور که در صفحات پیشین بحث شد، پایش سطح سرمی CA125 مادر در طول شیمی‌درمانی در دوران بارداری دقیق نیست (Aslam, ۲۰۰۰; Morice, ۲۰۱۲).

کیست‌های آدنکسی

کیست‌های پاراتوبال یا پاراوارین، بقایای اتساع‌یافته مجاری پارامزوفریک یا انکوزیون کیست‌های مزوتلیال هستند. اکثر کیست‌های ≥ 3 سانتی‌متر هستند، اما گاهی اوقات ابعاد نگران‌کننده‌ای دارند. میزان بروز گزارش شده این کیست‌ها تحت تأثیر اندازه قرار دارد، اما در یک مجموعه اتوپسی در زنان غیرباردار بروز آن ۵ درصد گزارش شده است (Dorum, ۲۰۰۵). شایع‌ترین کیست پارامزوفریک، کیست هیداتید مورگانی است که پایه‌دار بوده و به طور تبییک از یکی از فیمبریاها آویزان است. این کیست‌ها ندرتاً عوارضی ایجاد می‌کنند و معمولاً در زمان زایمان سزارین یا عقیم‌سازی در دوران نفاس یافت می‌شوند که می‌توان آنها را به راحتی در این زمان تخلیه کرد یا برداشت. کیست‌های پاراوارین نئوپلاستیک ندارند، از نظر بافت‌شناختی مشابه تومورهای با منشأ تخمدان هستند و ندرتاً به صورت مرزی یا حقیقی بدخیم هستند (Korbin, ۱۹۹۸).

• وولو و واژن

بیماری پیش‌تهاجمی نئوپلازی داخل‌اپی‌تلیالی وولو (VIN) و نئوپلازی داخل‌اپی‌تلیال واژن (VAIN) در زنان جوان بیشتر از بیماری تهاجمی دیده می‌شوند و ارتباط شایعی با عفونت HPV دارند. این ضایعات پیش‌بدخیم همانند نئوپلازی دهانه رحم پس از زایمان درمان می‌شوند.

سرطان وولو یا واژن به طور کلی بدخیمی زنان مسن‌تر است و بنابراین این سرطان‌ها ندرتاً با بارداری ارتباط دارند. با این حال از هر نوع ضایعه مشکوک می‌بایست نمونه‌برداری شود. درمان شخصی بوده و به مرحله بالینی و عمق تهاجم بستگی دارد. محققین در بررسی ۲۳ مورد به این نتیجه رسیدند که جراحی رادیکال در بیماری مرحله I طی بارداری از جمله سه ماهه آخر بارداری میسر بود (Heller, ۲۰۰۰).

ما و سایر محققین لزوم برداشت توده را در اواخر بارداری زیر سؤال می‌بریم، چرا که درمان قطعی را می‌توان اغلب به دلیل سرعت پیشرفت آهسته سرطان وولو به تأخیر انداخت (Anderson, ۲۰۰۱). به نظر می‌رسد در صورتی که برش‌های وولو و واژن به خوبی التیام پیدا کرده باشند، زایمان واژینال کنتراندیکاسیون ندارد. سارکوم وولو، ملانوم وولو و بدخیمی‌های واژن در طول بارداری نادرند و در حد گزارش موردی می‌باشند (Alexander, ۲۰۰۴؛ Kuller, ۱۹۹۰؛ Matsuo, ۲۰۰۹).

کارسینوم پستان

میزان ابتلا به سرطان پستان در سنین بین ۴۰ تا ۸۰ سالگی به سرعت افزایش می‌یابد. با این حال، به علت میزان کلی بالای آن، این سرطان حتی در زنان جوان‌تر هم نسبتاً شایع است و در واقع شایع‌ترین سرطان در بین زنان باردار است. در بررسی سراسری از ۱۱/۸ میلیون تولد، میزان شیوع این سرطان تقریباً ۱ در ۱۵۰۰۰ تولد بود (Maor, ۲۰۱۷). و با افزایش تعداد زنانی که در سنین بالاتر تصمیم به بارداری گرفته بودند، شیوع این سرطان به‌طور قطعی افزایش یافته بود. به تأخیر انداختن بارداری، به‌طور نسبی موجب افزایش سرطان پستان مرتبط با بارداری در سوئد و دانمارک شده بود (Andersson, ۲۰۱۵؛ Eibye, ۲۰۱۳).

براساس برخی مطالعات احتمال بروز بدخیمی در دوران بارداری در زنانی که دارای جهش‌های *BRCA1* و *BRCA2* بوده

و آنهایی که سابقه خانوادگی کانسر پستان دارند در مقایسه با زنان فاقد این جهش‌ها بیشتر است (Wohlfahrt, ۲۰۰۲). علی‌رغم اینکه خطرات سرطان در طولانی‌مدت با جهش‌های *BRCA2* و *BRCA1* افزایش می‌یابد، اما به نظر می‌رسد بارداری این خطر را تعدیل می‌کند. در میان اینگونه زنان خطر بروز کانسر در آنهایی که بیش از ۴۰ سال سن داشته و قبلاً نیز باردار شده‌اند به میزان قابل توجهی کمتر است (Andrieu, ۲۰۰۶؛ Antoniou, ۲۰۰۶). در زنانی که در این گروه قرار می‌گیرند و تجربه سقط‌القاء شده را داشته و یا به نوزاد خود شیر می‌دهند خطر بروز کانسر پستان افزایش نمی‌یابد (Friedman, ۲۰۰۶). علاوه بر این Jernström و همکارانش (۲۰۰۴) دریافته‌اند که در زنانی که جهش ژن *BRCA1* دارند شیردهی دارای اثر محافظتی است. البته در موارد جهش *BRCA2* این اثر محافظتی وجود ندارد. در مورد این که آیا مواجهه با دی‌اتیل‌استیل‌بسترول در رحم باعث افزایش خطر بروز کانسر پستان می‌شود یا نه اختلاف نظر وجود دارد (Hoover, ۲۰۱۱؛ Titus-Ernstoff, ۲۰۰۶).

■ تشخیص

بیش از ۹۰ درصد زنان باردار مبتلا به سرطان پستان یک توده قابل لمس دارند و بیش از ۸۰ درصد این توده‌ها توسط خود بیمار تشخیص داده می‌شوند (Brewer, ۲۰۱۱). معمولاً تأخیر مختصری در ارزیابی بالینی، اقدامات تشخیصی و درمان زنان باردار مبتلا به تومور پستان وجود دارد (Berry, ۱۹۹۹). این امر می‌تواند ناشی از افزایش بافت پستان در اثر بارداری باشد که توده‌ها را می‌پوشاند.

ارزیابی زنان باردار دارای توده پستان نمی‌بایست با زنان غیرباردار متفاوت باشد (Loibl, ۲۰۱۵). بنابراین هر توده پستانی مشکوکی می‌بایست جهت تشخیص ارزیابی شود. یک توده مجزا و قابل لمس را می‌توان به صورت برنامه‌ریزی شده تحت نمونه‌برداری قرار دارد و یا آن را برداشت. در صورتی که از تصویربرداری جهت افتراق میان توده توپر و ضایعه کیستیک استفاده شود، سونوگرافی حساسیت و ویژگی بالایی دارد (Navrozoglu, ۲۰۰۸). ماموگرافی در صورت داشتن اندیکاسیون، مناسب است و با محافظت مناسب در مقابل اشعه، خطر در معرض اشعه قرارگرفتن جنین را می‌توان نادیده گرفت. در یک بررسی تیپیک ماموگرام، مواجهه جنین با اشعه تنها mGy ۰/۰۴ است (Krishna, ۲۰۱۳). اما از آنجایی که بافت پستان در

دوران بارداری متراکم‌تر است، نرخ منفی کاذب بودن ماموگرافی بین ۳۵ تا ۴۰ درصد است (Woo, ۲۰۰۳). اگر تصمیم مبنی بر انجام نمونه‌برداری قطعی نباشد، می‌توان از تصویربرداری MRI استفاده کرد. با استفاده از این روش‌ها توده‌ها را می‌توان به صورت توپر یا کیستیک توصیف کرد.

ضایعات کیستیک پستان می‌توانند ساده، پیچیده یا کمپلکس باشند (Berg, ۲۰۰۳). کیست‌های ساده نیازمند درمان خاص یا پایش نیستند، اما در صورتی که علامت‌دار باشند می‌توان آنها را آسپیره کرد. در کیست‌های پیچیده اکوی داخلی در سونوگرافی دیده می‌شود و گاهی اوقات افتراق آنها از توده‌های توپر مشکل است. این کیست‌ها به طور تیپیک آسپیره می‌شوند و اگر توده غیر طبیعی در سونوگرافی به طور کامل از بین نرود، معمولاً بیوپسی سوزنی مرکزی انجام شود. کیست‌های کمپلکس دارای سپتوم یا توده‌های داخل کیستی در بررسی سونوگرافیک هستند. از آنجایی که برخی اشکال سرطان پستان ممکن است کیست‌های کمپلکس باشند، معمولاً انجام اکسیزیون توصیه می‌شود.

ارزیابی برای توده‌های توپر پستان با قسمت سه‌گانه که شامل معاینه بالینی - تصویربرداری و نمونه‌برداری سوزنی است، انجام می‌گیرد. در صورتی که هر سه بررسی مطرح‌کننده ضایعه خوش‌خیم یا سرطان پستان باشند، گفته می‌شود که تست هم‌خوانی دارد. تست سه‌گانه خوش‌خیم دارای هم‌خوانی دقت بالای ۹۹ درصد و توده‌های پستانی از این گروه را می‌توان تنها با معاینه بالینی پیگیری کرد. خوشبختانه، اکثر توده‌ها در بارداری این سه ویژگی اطمینان‌بخش را دارند. بالعکس، در صورتی که هر یک از این سه بررسی مطرح‌کننده بدخیمی باشد، توده می‌بایست فارغ از جواب دو یافته دیگر برداشته شود.

■ درمان

پس از اینکه سرطان پستان تشخیص داده شد، جستجوی محدودی از نظر شایع‌ترین نقاط متاستاز صورت می‌گیرد. این بررسی در اکثر زنان شامل گرفتن قفسه سینه، سونوگرافی کبد و MRI اسکلتی است (Becker, ۲۰۱۶; Krishna, ۲۰۱۳).

درمان سرطان پستان شامل تیم چندتخصصی از متخصصین زنان، جراح و انکولوژیست است. مسائل مربوط به تمایل مادر به ادامه بارداری در ابتدا مورد بحث قرار می‌گیرند. داده‌ها نشان می‌دهند که ختم بارداری بر روی مسیر یا پیش‌آگهی

سرطان پستان تأثیر نمی‌گذارد (Cardonick, ۲۰۱۰). با ادامه بارداری، درمان به طور کلی مشابه درمان در زنان غیرباردار است. با این حال، شیمی‌درمانی و جراحی به سه ماهه دوم موکول می‌شوند و رادیوتراپی ادجوانت تا پس از زایمان به تعویق می‌افتد (Brewer, ۲۰۱۱).

درمان جراحی می‌تواند قطعی باشد. در غیاب بیماری متاستاتیک می‌توان اکسیزیون گسترده یا ماستکتومی اصلاح شده یا توتال به همراه مرحله‌بندی گروه‌های لنفاوی انجام داد (Rosenkranz, ۲۰۰۶). مرحله‌بندی از طریق نمونه‌برداری از گره نگهبان و لنفوسینتی‌گرافی با تکنسیوم 99m بی‌خطر است. بازسازی پستان در صورت تمایل معمولاً به پس از زایمان موکول می‌شود (Viswanathan, ۲۰۱۱). با این حال، Caragacianu و همکاران (۲۰۱۶) در ۱۰ زن بارداری که بعد از ماستکتومی تحت بازسازی فوری قرار گرفتند، نتایج مطلوبی را گزارش کردند.

شیمی‌درمانی به طور تیپیک در سرطان‌های پستان با گروه لنفاوی منفی یا مثبت انجام می‌شود. در زنان پس از یائسگی، میزان بقا حتی در صورتی که گروه‌های لنفاوی سرطانی نباشند، بهبود پیدا می‌کند. در بیماری با درگیری گروه لنفاوی، اگر قرار نباشد زایمان تا چندین هفته انجام شود، می‌توان شیمی‌درمانی چند دارویی را آغاز کرد. در حال حاضر سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، و سپس پلاتین مورد استفاده قرار می‌گیرند (Euhus, ۲۰۱۶). در صورتی که از یک داروی با پایه آنتراسیکلین نظیر دوکسوروبیسین استفاده شود، اکوکاردیوگرافی مادر پیش از درمان انجام می‌شود که علت آن سمیت قلبی این داروهاست (Brewer, ۲۰۱۱). نتایج مطلوب مادری و پری‌ناتال گزارش شده‌اند (Berry, ۱۹۹۹; Hahn, ۲۰۰۶).

ایمونوتراپی در سرطان پستان امروزه متداول شده است. تراسستوزوماب (Herceptin) یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه گیرنده HER2/neu است که در تقریباً یک سوم از سرطان‌های مهاجم پستان یافت می‌شود (Hudis, ۲۰۰۷). این دارو در دوران بارداری توصیه نمی‌شود. علت این امر این است که HER2/neu قویاً در اپی‌تلیوم کلیه جنین بیان می‌شود و تراسستوزوماب با سقط، نارسایی کلیه و الیگوهیدرآمنیوس در جنین و مرگ نوزاد ناشی از زایمان پیش از موعد مرتبط دانسته شده است (Amant, ۲۰۱۰; Azim, ۲۰۱۰).

تأثیر بارداری بر روی سیر کانسر پستان و پیش‌آگهی آن پیچیده است. سرطان پستان در زنان جوان‌تر مهاجم‌تر است، اما

IUD مسی روش درازمدت قابل برگشت مناسبی برای اکثر بیماران است. حتی در صورت شکست روش‌های جلوگیری، به نظر نمی‌رسد در زنانی که باردار می‌شوند میزان بقا کاهش پیدا کند (Ives, ۲۰۰۶). نکته قابل توجه این است که زنان تحت درمان با تاموکسیفن تا چندین ماه پس از قطع دارو در معرض خطر تولید نوزاد دارای آنومالی‌های مادرزادی هستند. علت این امر مفید عمر بسیاری طولانی این دارو است و بنابراین توصیه می‌شود حداقل ۲ ماه پس از تکمیل دوره درمان بارداری به تأخیر انداخته شود (Braems, ۲۰۱۱).

سرطان تیروئید

ندول‌های قابل لمس تیروئید در ۴ تا ۷ درصد جمعیت تشخیص داده می‌شوند که ۱۰ درصد این ندول‌ها بدخیم هستند (Burman, ۲۰۱۵). ارزیابی کلینیکی شامل سونوگرافی و اندازه‌گیری هورمون محرک تیروئید سرم (TSH) و سطح سرمی تیروکسین آزاد است. انجام نمونه‌برداری با سوزن ظریف در مورد هر ندول مشکوک اندیکاسیون دارد (Alexander, ۲۰۱۷; Gharib, ۲۰۱۶).

پس از تشخیص بدخیمی تیروئید، ختم بارداری لازم نیست. درمان اولیه، تیروئیدکتومی توتال است که به صورت ایده‌آل در سه ماهه دوم بارداری انجام می‌شود. اکثر سرطان‌های تیروئید به خوبی تمایز یافته‌اند و از یک مسیر خفته پیروی می‌کنند. بنابراین، تأخیر در درمان جراحی معمولاً بر روی پیامد سرطان تأثیری ندارد (Yazbeck, ۲۰۱۲; Yu, ۲۰۱۶).

در برخی انواع بدخیمی‌های تیروئید، درمان اولیه یا پس از جراحی با ید رادیواکتیو صورت می‌گیرد. این درمان در طول بارداری و شیردهی ممنوعیت دارد. اولاً ید ۱۳۱ عبور کرده از جفت توسط غده تیروئید جنین گرفته می‌شود و سبب بروز کم‌کاری تیروئید می‌شود. ثانیاً در طول شیردهی، پستان‌مقادیر قابل توجهی از ید را تغلیظ می‌کند. این امر می‌تواند نوزاد را در معرض خطر بلع شیر حاوی ^{۱۳۱}I و مادر را در معرض خطر پرتوتابی بیش از حد به پستان قرار دهد. برای محدود کردن پرتوتابی به مادر، تأخیر ۳ ماهه بین شیردهی و تخریب تیروئید، تحلیل رفتن کامل پستان را با اطمینان بیشتری امکان‌پذیر خواهد کرد (Sisson, ۲۰۱۱). در نهایت، آن دسته از زنان مبتلا به سرطان تیروئید که در حال مصرف داروهای حاوی ^{۱۳۱}I هستند،

که آیا در این زمان در طول بارداری نیز بیماری تهاجمی‌تر است یا خیر مورد بحث است (Azim, ۲۰۱۴). از نظر بالینی اکثر مطالعات تفاوت اندکی در میزان بقای کلی سرطان پستان مرتبط با بارداری در مقایسه با زنان غیرباردار هم‌سن که مرحله بیماری در آنها مشابه است نشان داده‌اند (Beadle, ۲۰۰۹). گزارشات دیگری مبنی بر نرخ بقای کلی بدتر سرطان پستان مرتبط با بارداری وجود دارد (Rodriguez, ۲۰۰۸). با این حال این محققان هر دو نتیجه گرفتند که مراحل پیشرفته‌تر بیماری در زنان باردار شایع‌ترند.

بنابراین به نظر می‌رسد از آنجایی که سرطان پستان در زنان باردار معمولاً در مراحل پیشرفته‌تر تشخیص داده می‌شود، پیش‌آگهی این بیماران را بدتر است (Andersson, ۲۰۱۵). علاوه بر این مطالعاتی که پس از سال ۱۹۹۰ انجام شده‌اند در مجموع نشان می‌دهند که در حدود ۶۰ درصد از زنان باردار در هنگام تشخیص، درگیری همزمان گره‌های لنفاوی زیر بغل نیز وجود دارد علی‌رغم اینکه میزان بقای ۵ ساله مرحله به مرحله در زنان باردار و غیرباردار با یکدیگر قابل قیاس است، اما مراحل پیشرفته‌تر بیماری که مختص زنان باردار هستند، پیش‌آگهی این بیماران را بدتر می‌کنند (Kuo, ۲۰۱۷; Zemlickis, ۱۹۹۲).

بارداری به دنبال کانسر پستان

پس از درمان سرطان پستان، شیمی‌درمانی سبب ناباروری برخی از زنان می‌شود و روش‌های بارداری محدود هستند (Kim, ۲۰۱۱). در زنانی که باردار می‌شوند، به نظر نمی‌رسد هیچ پیامد نامطلوبی بر روی میزان بقای مادران در طولانی‌مدت وجود داشته باشد (Averette, ۱۹۹۹; Velentgas, ۱۹۹۹). علاوه بر این در متاآنالیزی که بر روی ۱۰ مطالعه انجام شد دیده شد که وقوع بارداری طی ۱۰ ماه پس از تشخیص بیماری در زنان مبتلا به مراحل اولیه سرطان پستان، بقای آنها را افزایش می‌دهد (Valachis, ۲۰۱۰). همچنین هیچ اطلاعاتی مبنی بر اینکه شیمی‌درمانی تأثیر سوئی بر روی سیر بالینی سرطان پستان از پیش تشخیص داده شده دارد وجود ندارد.

در زنان مبتلا به سرطان پستان که به صورت موفقیت‌آمیز درمان شدند، عود یک موضوع نگران‌کننده است. از آنجایی که اکثر موارد عود بلافاصله پس از درمان رخ می‌دهند، منطقی است که یک تأخیر ۲ تا ۳ ساله جهت پایش بیماری رعایت گردد. آشنایی پیشگیری از بارداری هورمونی کنترااندیکه هستند و

می‌بایست ۶ ماه تا ۱ سال از بارداری اجتناب شود. این فاصله زمانی از پایداری عملکرد تیروئید اطمینان حاصل می‌کند و فروکش کردن سرطان تیروئید را تأیید می‌نماید (Abalovich, ۲۰۰۷).

لنفوم‌ها

■ بیماری هوچکین

این لنفوم احتمالاً از سلول‌های B منشاء می‌گیرد و وجه افتراق آن از سایر لنفوم‌ها وجود سلول‌های رید-اشترنبرگ است. در میان سرطان‌ها در طول بارداری، لنفوم‌ها شایع هستند و به علت بارداری در سنین بالاتر، میزان بروز لنفوم طی بارداری در حال افزایش است (Horowitz, ۲۰۱۶). در زنان باردار، لنفوم‌های هوچکین نسبت به لنفوم‌های غیر هوچکین شایع‌ترند. در یک مرور بر پایه جمعیت بر روی ۷/۹ میلیون تولد از نمونه بستری سراسر کشور، بروز این بیماری یک مورد در هر ۱۲۴۰۰ نفر گزارش شد (El-Messidi, ۲۰۱۵).

در بیش از ۷۰٪ موارد بیماری هوچکین، گره‌های لنفی بالای دیافراگم (زنجیره‌های زیر بغلی، گردنی و یا زیر فکی) بدون آنکه دردناک شوند بزرگ می‌شوند. در حدود یک سوم بیماران نشانه‌هایی چون تب، تعریق شبانه، احساس ناخوشی، کاهش وزن و خارش خواهند داشت. تشخیص با بررسی بافت شناختی گروه‌های لنفوئی درگیر مسجل می‌شود (Longo, ۲۰۱۵).

سیستم طبقه‌بندی Ann Arbor که در جدول ۲-۶۳ آمده است برای لنفوم هوچکین و سایر لنفوم‌ها استفاده می‌شود. بارداری استفاده گسترده از بررسی‌های رادیولوژیک را محدود می‌کند اما ارزیابی بیمار حداقل باید شامل رادیوگرافی قفسه سینه، تصویربرداری شکمی با سونوگرافی یا MRI و نمونه‌برداری از مغز استخوان باشد (Williams, ۲۰۰۱). از MRI برای بررسی گره‌های لنفی پارائورتیک شکمی و سینه‌ای بسیار مناسب است (Brenner, ۲۰۱۲). امروزه به ندرت از لاپاروتومی برای مرحله‌بندی استفاده می‌شود (Longo, ۲۰۱۵).

روش درمانی که در حال حاضر برای زنان غیرباردار استفاده می‌شود، شیمی‌درمانی برای تمامی مراحل بیماری هوچکین است. در بارداری انتخاب درمانی برای مراحل اولیه بیماری در سه ماهه اول بارداری شامل پایش بیمار تا بعد از ۱۲ هفته،

وین‌بلاستین تا سه ماهه دوم بارداری، ختم بارداری همراه با شیمی‌درمانی چند دارویی یا رادیوتراپی به تنهایی برای نقاط ایزوله زیر بغل و گردن است (El-Hemaidi, ۲۰۱۲; Eyre, ۲۰۱۵).

در بیماری پیشرفته فارغ از سن بارداری انجام شیمی‌درمانی توصیه می‌شود. سقط درمانی پیش از هفته ۲۰ بارداری می‌بایست در نظر گرفته شود، اما در صورتی که ختم بارداری قابل قبول نباشد، می‌توان از درمان با وین‌بلاستین و درمان چند دارویی پس از آن در سه ماهه دوم استفاده کرد (Eyre, ۲۰۱۵). در اکثر موارد بیماری پیشرفته پس از سه ماهه اول، از دوره‌های دوکسوروبیسین، بلئومایسین، وین‌بلاستین و داکاربیدین (ABVD) استفاده می‌شود و می‌توان از رادیوتراپی پس از زایمان نیز بهره جست (Cohen, ۲۰۱۱). به طور کلی، به تعویق انداختن درمان تا بعد از بلوغ جنین تنها زمانی قابل قبول است که تشخیص بیماری در اواخر بارداری گذاشته شده باشد.

در زنان مبتلا به لنفوم هوچکین، بروز VTE بیشتر است (El-Messidi, ۲۰۱۵; Horowitz, ۲۰۱۶). نکته مهم این است که در تجربه ما، زنان باردار مبتلا به بیماری هوچکین حتی پس از اینکه «کاملاً بهبود پیدا کرده باشند» مستعد ابتلا به عفونت و سپسیس هستند. درمان فعال ضد بدخیمی این حساسیت را افزایش می‌دهد.

پیش‌آگهی کلی لنفوم هوچکین خوب است و میزان بقا از ۷۰ درصد فراتر می‌رود. بارداری تأثیر نامطلوبی بر روی سیر بالینی یا بقای زنان مبتلا به این لنفوم ندارد (Brenner, ۲۰۱۲; Pavlidis, ۲۰۰۲). علاوه بر این، به نظر نمی‌رسد پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال افزایش پیدا کنند. در نهایت، نه شیمی‌درمانی پس از سه ماهه اول و نه پرتودرمانی مدیاستن و گردن با پیامدهای سوء جنینی مرتبط بوده‌اند (Brenner, ۲۰۱۲; El-Messidi, ۲۰۱۵; Pinnix, ۲۰۱۶). در زنانی که در مرحله بهبودی به سر می‌برند، بارداری موجب تحریک عود نمی‌شود (Weibull, ۲۰۱۶).

■ لنفوم غیرهوچکین

لنفوم غیرهوچکین اگرچه معمولاً تومور سلول‌های B است اما می‌تواند نئوپلاسم سلول‌های T یا سلول‌های کشنده طبیعی نیز باشد. بیولوژی، طبقه‌بندی و درمان این لنفوم‌ها پیچیده است (Longo, ۲۰۱۵; O'Gara, ۲۰۰۹). به عنوان مثال، این بدخیمی‌ها با عفونت‌های ویروسی ارتباط دارند و میزان بروز آنها

جدول ۲-۶۳. سیستم طبقه‌بندی Ann Arbor برای بیماری هوچکین و سایر لنفوم‌ها

| مرحله بیماری | یافته‌ها |
|--------------|--|
| I | درگیری یک ناحیه از گره‌های لنفی و یا یک منطقه لنفاوی (به عنوان مثال طحال یا تیموس) |
| II | درگیری دو یا بیش از دو گروه گره‌های لنفی در یک طرف دیافراگم (مدیاستینوم یک منطقه محسوب می‌شود) |
| III | درگیری گره‌های لنفاوی در دو طرف دیافراگم |
| | ۱- محدود به طحال یا ناف طحال، لنف نودهای سلیاک یا پورتال |
| | ۲- شامل لنف‌نودهای پارائورتیک، ایلیاک، یا مزانتر به علاوه موارد شماره III |
| IV | درگیری خارج لنفی (به عنوان مثال کبد یا مغز استخوان) |

مرحله فرعی A: هیچ نشانه‌ای وجود ندارد

مرحله فرعی B: تب، تعریق و یا کاهش وزن

مرحله فرعی E: درگیری خارج لنفی به غیر از کبد و مغز استخوان

نوع لنفوم بود، ۱۷ نفر در سال اول پس از تشخیص درگذشتند (Barnes, ۱۹۹۸).

■ لوکمی‌ها

به طور کلی این بدخیمی‌ها یا از بافت‌های لنفوئید (لوکمی‌های لنفوبلاستیک یا لنفوسیتیک) و یا از مغز استخوان (لوکمی‌های میلوئید) منشأ می‌گیرند. این بدخیمی‌ها می‌توانند حاد یا مزمن باشند. اگرچه لوکمی‌های بالغین در سنین بعد از ۴۰ سالگی شایع‌تر هستند اما در عین حال این بیماری‌ها یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های زنان جوان نیز هستند (تصویر ۱-۶۳). میزان بروز لوکمی براساس داده‌های مرکز اطلاعات کانسر کالیفرنیا ۱:۴۰/۰۰۰ است (Smith, ۲۰۰۳). Caligiuri (۱۹۸۹) در مطالعه مروری خود ۳۵۰ مورد گزارش را که درباره لوکمی در دوران بارداری بوده‌اند مورد بررسی قرار دارد. از میان ۷۲ زنی که از سال ۱۹۷۵ تا ۱۹۸۸ گزارش شده‌اند ۴۴ نفر دچار لوکمی میلوژن حاد، ۲۰ نفر دچار لوکمی لنفوسیتیک حاد و ۸ نفر دچار یکی از انواع لوکمی‌های مزمن بوده‌اند.

لوسمی‌های حاد تقریباً همیشه سبب ایجاد اختلال قابل توجه در شمارش سلول‌های خون محیطی می‌شوند و اغلب افزایش شمارش گلبول‌های سفید خون به همراه سلول‌های بلاست در گردش که به راحتی تشخیص داده می‌شوند وجود دارد. تشخیص با نمونه‌برداری از مغز استخوان صورت می‌گیرد. هم‌اکنون با روش‌های درمانی اخیر، فروکش کردن بیماری در طول بارداری متداول است؛ در حالی که پیش از سال ۱۹۷۰

تا حدی به دلیل اینکه ۵ تا ۱۰ درصد افراد آلوده به ویروس HIV دچار لنفوم می‌شوند، به طور قابل توجهی افزایش یافته است. سایر ویروس‌های مرتبط عبارتند از ویروس ابشتین‌بار، ویروس هپاتیت C و ویروس هرپس انسانی ۸. برخی از این لنفوم‌ها خاصیت تهاجمی بالایی داشته و میزان بقا براساس نوع سلول دخیل متغیر است (Longo, ۲۰۱۵).

پیدایش لنفوم‌های غیرهوچکین در دوران بارداری نادر است (Brenner, ۲۰۱۲; Pinnix, ۲۰۱۶). این لنفوم‌ها براساس سیستم طبقه‌بندی Ann Arbor طبقه‌بندی می‌شوند. اگر بیماری در سه ماهه اول بارداری تشخیص داده شود، ختم بارداری و به دنبال آن شیمی‌درمانی چندارویی در تمام موارد به جز بیماری نهفته یا در مراحل اولیه توصیه می‌شود. این اشکال کمتر تهاجمی را می‌توان نظارت کرد یا تحت رادیوتراپی سوپرادیاگراماتیک فوکال قرار داد و درمان کامل را به سه ماهه دوم بارداری موکول کرد. اگر یکی از این لنفوم‌ها پس از سه ماهه اول تشخیص داده شود، شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی با ریتوکسی‌ماب (Rituxan) انجام می‌شود (Cohen, ۲۰۱۱; Rizack, ۲۰۰۹). در یک گزارش پیگیری ۶ تا ۲۹ ساله ۵۵ فردی که مادرانشان طی بارداری تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند، هیچ موردی از اختلال مادرزادی، نورولوژیک یا روانی وجود نداشت (Avile's, ۲۰۰۱).

لنفوم بورکیت نوعی تومور تهاجمی سلول‌های B است که با عفونت ویروس ابشتین-بار (EBV) همراهی دارد. پیش‌آگهی ضعیف است و درمان با شیمی‌درمانی چندارویی صورت می‌گیرد. در مروری بر روی ۱۹ زنی که بارداری آنها همراه با این

ملانوم بدخیم

این تومورهای بدخیم اغلب در پوست از یک خال از پیش موجود و ملانوسیت‌های مولد پیگمان آن منشأ می‌گیرند. می‌بایست در ضایعات پیگمانته‌ای که دچار تغییرات حاشیه، برآمدگی سطحی، تغییر رنگ، خارش - خونریزی، زخمی شدن می‌شوند به ملانوم شک کرد و سریعاً نمونه‌برداری انجام داد (Richtig, ۲۰۱۷). شیوع این بدخیمی در افراد سفیدپوست با پوست بسیار روشن بالاست و در زنان سنین باروری نیز نسبتاً شایع‌اند.

در بعضی مطالعات جمعیتی، ملانوم شایع‌ترین بدخیمی در بارداری است (Andersson, ۲۰۱۵; Bannister-Tyrrel, ۲۰۱۵). میزان بروز گزارش شده از ۰/۰۳ تا ۲/۸ به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده متفاوت است (Eibye, ۲۰۱۳; Smith, ۲۰۰۳). علت این تفاوت احتمالاً این است که بسیاری از بیماران به صورت سرپایی درمان می‌شوند و بنابراین وارد مرکز ثبت تومور نمی‌شوند. همان‌طور که در ابتدای فصل بحث شد، ملانوم بدخیم یکی از تومورهای شناخته شده‌ای است که به جفت و جنین متاستاز می‌دهد. بررسی جفت از نظر متاستاز می‌بایست پس از زایمان انجام شود.

مرحله‌بندی براساس یافته‌های بالینی انجام می‌شود: در مرحله I هیچ گره لنفی قابل لمس وجود ندارد؛ در مرحله II گره‌های لنفی قابل لمس هستند؛ در مرحله III متاستاز دوردست وجود دارد. ضخامت تومور مهمترین و تنها عامل پیش‌بینی کننده میزان بقا در بیماران دچار مرحله I بیماری است. در طبقه‌بندی Clark تومور براساس عمق نفوذ به داخل اپیدرم، درم و چربی زیر پوستی به ۵ مرحله تقسیم می‌شود. در مقیاس Breslow علاوه بر عمق نفوذ تومور، ضخامت و اندازه آن نیز در نظر گرفته می‌شود.

درمان جراحی اولیه بیماری با توجه به مرحله بیماری انجام می‌شود و شامل برداشتن وسیع و موضعی تومور و در برخی موارد همراه با برداشتن وسیع گره‌های لنفی موضعی است. Schwartz و همکارانش (۲۰۰۳) توصیه می‌کنند گره لنفی نگهبان^۱ با استفاده از کولوئید گوگرد-^{99m}Tc نشان‌گذاری شده و از آن نمونه‌برداری شود. در این حالت دوزی که به جنین می‌رسد

میزان مرگ‌ومیر مادران تقریباً ۱۰۰ درصد بود. به هدف فروکش کردن بیماری به صورت تهاجمی و با شیمی‌درمانی چنددارویی رسیده می‌شود. هیچ شواهدی وجود ندارد که ختم بارداری سبب بهبود پیش‌آگهی می‌شود، با این حال سقط در اوایل بارداری جهت اجتناب از تراتوژن بودن بالقوه شیمی‌درمانی صورت می‌گیرد. یک نمونه، درمان لوسمی پرومیلوسیتیک حاد توسط رتینوئیک اسید تمام ترانس که ترتینوئین نیز نامیده می‌شود است (Carradice, ۲۰۰۲; Sanz, ۲۰۱۵). این دارو یک تراتوژن قوی است که سبب بروز سندرم رتینوئیک اسید می‌شود (فصل ۱۲). به عنوان مثال دیگری، لوسمی میلوئید حاد توسط مهارکننده تیروزین کیناز (گروه تراتوژن دیگر) درمان می‌شود (Palani, ۲۰۱۵). در سایر موارد، ختم بارداری پیش از اینکه جنین قابل حیات باشد، درمان زنان باردار بسیار بدحال را آسان می‌کند.

به جز مشکلات فوق‌الذکر، درمان زنان باردار مبتلا به لوکسمی مشابه زمان غیرباردار است. لوسمی میلوئید حاد بدون تأخیر درمان می‌شود (Ali, ۲۰۱۵). پس از شیمی‌درمانی القایی، انجام درمان نگه‌دارنده پس از فروکش کردن بیماری ضروری است تا از بروز عود که عموماً با پیوند سلول‌های بنیادین درمان می‌شود جلوگیری شود. اگر پیوند سلول بنیادی آلوژنیک اندیکاسیون داشته باشد، وضع حمل زود هنگام اندیکاسیون دارد. در برخی موارد لوکسمی مزمن، می‌توان درمان را تا پس از زایمان به تأخیر انداخت (Fey, ۲۰۰۸). در مورد لنفوم، عفونت و خونریزی عوارض قابل توجهی هستند که می‌بایست در زنان مبتلا به بیماری فعال آنها را پیش‌بینی کرد. عفونت در دوران نفاس به خصوص مشکل‌زاست.

اکثر مطالعاتی که بر روی درمان لوسمی در بارداری انجام شده است، تک موردی یا چند مورد محدود هستند (Routledge, ۲۰۱۶; Sanz, ۲۰۱۵). Reynoso و همکارانش (۱۹۸۷) در مطالعه خود بر روی ۵۸ بیمار دریافتند که در ۷۵ درصد آنها بیماری در سه ماهه دوم یا سوم تشخیص داده شده بود. از این میان نیمی از آنها مبتلا به لوکمی میلوژن حاد بوده و میزان فروکشی در آنها به دنبال شیمی‌درمانی، ۷۵٪ بوده است. تنها ۴۰ درصد از این بارداری‌ها منجر به تولد نوزادان زنده شد (Caligiuri, ۱۹۸۹).

(۲۰۰۳) میزان تقریبی بروز این کانسرها را در بانک اطلاعاتی کانسر کالیفرنیا ۱ مورد در هر ۱۵۰/۰۰۰ زایمان گزارش کرده‌اند. میزان بروز گزارش شده از بانک ثبت دانمارک ۱ مورد در هر ۳۵۰۰ تولد بوده است (Eibye, ۲۰۱۳). اکثر کارسینوم‌های کولورکتال (۸۰ درصد) از رکتوم منشأ می‌گیرند. در یک بررسی، تنها ۴۱ مورد گزارش شده بارداری همراه با سرطان بالای رفلکشن صفاق وجود داشت (Chan, ۱۹۹۹).

شایع‌ترین نشانه‌های کانسر کولورکتال عبارت‌اند از درد شکم، اتساع شکم، تهوع و استفراغ، یبوست و خونریزی از رکتوم. از آنجایی که این نشانه‌ها در دوران بارداری نیز شایع هستند ممکن است تشخیص به تعویق بیفتد. در صورتی که نشانه‌های مطرح‌کننده بیماری کولون پایدار بمانند باید حتماً معاینه انگشتی رکتوم، آزمایش خون مخفی در مدفوع و سیگموئیدوسکوپی یا کولونوسکوپی انعطاف‌پذیر انجام شود. بعضی از بدخیمی‌های گوارشی به علت متاستاز به تخمدان تشخیص داده می‌شوند. تومورهای کروکوبکرگ، متاستاز سایر تومورهای اولیه (اغلب گوارشی) به تخمدان‌ها هستند که معمولاً پیش‌آگهی نامطلوبی دارند (Glisic, ۲۰۰۶؛ Kodama, ۲۰۱۶).

دستورالعمل کلی درمان کانسر کولورکتال در زنان باردار مشابه زنان غیرباردار است. در صورتی که شواهدی مبنی بر بیماری متاستاتیک وجود نداشته باشد باید جراحی انجام شود. متأسفانه بیماری در زنان باردار معمولاً در مراحل پیشرفته خود را نشان می‌دهد (Al-Ibrahim, ۲۰۱۴). طی نیمه اول بارداری برای برداشتن رکتوم یا کولون، انجام هیستریکتومی ضرورتی ندارد و لذا نیازی به انجام سقط درمانی نیست. در مراحل انتهایی‌تر بارداری می‌توان به منظور به بلوغ رسیدن جنین درمان را به تأخیر انداخت. با این حال، خونریزی، انسداد یا پارگی مداخله جراحی را الزامی می‌کند (Minter, ۲۰۰۵).

کانسر معده به ندرت در دوران بارداری دیده می‌شود و اغلب موارد گزارش شده از ژاپن هستند. Hirabayashi و همکارانش (۱۹۸۷) پیامد نهایی را در ۶۰ زن باردار دچار این بدخیمی در یک دوره ۷۰ ساله (از ۱۹۱۶ تا ۱۹۸۵) مورد بررسی قرار دادند. تأخیر در تشخیص در دوران بارداری شایع بوده و بالطبع پیش‌آگهی مطلوب نیست (Lee, ۲۰۰۹). سرطان مری علایم مشابهی را بروز می‌دهد، اما نادر است (Sahin, ۲۰۱۵). بنابراین نشانه‌های ماندگار و بدون توجیه مجاری گوارشی فوقانی را باید به کمک اندوسکوپی مورد ارزیابی قرار داد.

۰/۰۱۴ mGy یا ۰/۰۱۴ mSv خارج کردن روتین گره‌های لنفی منطقه‌ای در زنان غیربارداری که متاستازهای میکروسکوپیک باعث باعث بهبود میزان بقا می‌شود (Cascinelli, ۱۹۹۸).
تومور بی‌خطر بی‌حسی موضعی آغاز می‌شود و نمونه‌برداری از گروه نقوی نگهبان را به پس از زایمان موکول می‌کند (Broer, ۲۰۱۳). معمولاً در دوران بارداری شیمی‌درمانی یا ایمونوتراپی پروفیلاکتیک انجام نمی‌شود، با این حال در صورتی که با توجه به مرحله تومور و پیش‌آگهی مادر شیمی‌درمانی اندیکاسیون داشته باشد باید این کار را انجام داد. در اغلب موارد ملانوم که متاستاز دور دست وجود دارد درمان در بهترین حالت فقط می‌تواند باعث تسکین بیمار (و نه درمان) شود. در حال حاضر، نقش گیرنده β استروژن در پیشرفت ملانوم تحت بررسی است و می‌تواند هدفی برای مداخله درمانی باشد (de Giorgi, ۲۰۱۱).
میزان بقای مرحله به مرحله در زنان باردار و غیرباردار مشابه است (Driscoll, ۲۰۱۶؛ Johansson, ۲۰۱۴). در مطالعات توسط deHaan و همکاران (۲۰۱۷) نیمی از زنان باردار ضایعات مرحله III یا IV داشتند. به نظر نمی‌رسد سقط درمانی میزان بقا را بهبود بخشد. مرحله بالینی قوی‌ترین عامل تعیین‌کننده بقا است و زنانی که درگیری پوستی عمقی یا گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای دارند، بدترین پیش‌آگهی را دارند. تقریباً ۶۰ درصد موارد عود طی ۲ سال و ۹۰ درصد طی ۵ سال تظاهر می‌کنند. بنابراین اکثر پزشکان توصیه می‌کنند تا ۳ تا ۵ سال پس از رزکسیون جراحی از بارداری خودداری شود. می‌توان از داروهای جلوگیری از بارداری خوراکی برای پیشگیری استفاده کرد، چرا که به نظر نمی‌رسد عوارض نامطلوبی به همراه داشته باشند (Gandini, ۲۰۱۱).
به نظر نمی‌رسد بارداری‌های بعدی در زنان مبتلا به ملانوم موضعی تأثیر سوئی بر روی میزان بقای بیماران داشته باشد (Driscoll, ۲۰۰۹).

کانسرهای دستگاه گوارشی

کانسرهای کولون و رکتوم سومین بدخیمی شایع در زنان در کلیه سنین در ایالات متحده هستند (جامعه سرطان آمریکا، ۲۰۱۶). به علت شیوع بارداری در سنین بالاتر، بروز این بیماری طی بارداری در حال افزایش است (Rogers, ۲۰۱۶). با این حال تومورهای کولورکتال به ندرت در دوران بارداری دیده می‌شوند زیرا در سنین پایین‌تر از ۴۰ سال ناشایع‌اند. Smith و همکارانش

سایر تومورها

منابع

- Abulovich M, Amino N, Barbour LA, et al: 2007 management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92:S1, 2007
- Andel-Hady ES, Hemida RA, Gamal A, et al: Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 286(2):283, 2012
- Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlihorn G, et al: Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85:1134, 2006
- Al-Adnani M, Kiho L, Scheimberg I: Maternal pancreatic carcinoma metastatic to the placenta: a case report and literature review. *Pediatr Dev Pathol* 10:61, 2007
- Al-Ibrahim A, Parrish J, Dunn E, et al: Pregnancy and maternal outcomes in women with prior or current gastrointestinal malignancies. *J Obstet Gynecol Can* 36(1):34, 2014
- Alexander A, Harris RM, Grossman D, et al: Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastases to the placenta. *J Am Acad Dermatol* 50(20):293, 2004
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al: 2016 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 27(3):315, 2017
- Ali S, Jones GL, Culligan DJ, et al: Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 170(4):487, 2015
- Alouini S, Rida K, Mathevet P: Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 108(3):472, 2008
- Amant F, Decker S, Van Calsteren K, et al: Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 46(18):3158, 2010
- Amant F, Han SN, Gziri MM, et al: Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 29(5):741, 2015a
- Amant F, Uzan C, Han SN, et al: Matched cohort study on patients with cervical cancer diagnosed during pregnancy. *Ann Oncol* 25(suppl 4):iv320, 2014
- Amant F, Vandenbroucke T, Verhecke M, et al: Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 373:1824, 2015b
- American Cancer Society: Leading sites of new cancer cases and deaths—2016 estimates. 2016. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/leading-sites-of-new-cancer-cases-and-deaths-2016-estimate>. Accessed June 11, 2017
- American Cancer Society: What are the key statistics about ovarian cancer? 2017. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed June 11, 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Practice Bulletin No. 96, August 2008. Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Cervical cancer screening and prevention. Practice Bulletin No. 168, October 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 723, October 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. Committee Opinion No. 716, September 2017b
- American College of Radiology: ACR manual on contrast media. Version 10.2. Reston, American College of Radiology, 2016
- American Society for Reproductive Medicine: Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 100(5):1224, 2013a
- American Society for Reproductive Medicine: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 106(7):1634, 2016
- American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology: Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 99(1):37, 2013b
- American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology: Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril* 99(1):47, 2013c

نئوپلاسم‌های متعدد دیگری در دوران بارداری گزارش شده‌اند و معمولاً موضوع گزارشات بالینی هستند. یک نمونه، تومورهای کارسینوئید هستند که معمولاً منشأ گوارشی دارند (Durkin, ۱۹۸۳). هم سرطان پانکراس و هم سرطان هیپاتوسلولار طی بارداری نادر هستند (Kakoza, ۲۰۰۹; Marinoni, ۲۰۰۶; Papoutsis, ۲۰۱۲; Perera, ۲۰۱۱). Bladerston و همکاران (۱۹۹۸) یک مورد کلانژیوکارسینوم داخل کبدی ماسیو که مشابه سندرم HELLP بود را گزارش کردند. تومورهای بدخیم سر و گردن (به جز سرطان تیروئید) نادر هستند (Cheng, ۲۰۱۵). سرطان ریه نیز ناشایع است (Boussios, ۲۰۱۳). شیوع گزارش شده نئوپلاسم‌های خوش خیم و بدخیم سیستم اعصاب مرکزی در ۱۰/۰۰۰ تا ۱ در ۲۸۰۰۰ است (Eibye, ۲۰۱۳; Smith, ۲۰۰۳). کارسینوم مثانه و مجرای اوراکوس ندرتاً هم‌زمان با بارداری گزارش شده‌اند (McNally, ۲۰۱۳; Yeaton-Massey, ۲۰۱۳). در نهایت، تومورهای استخوان و واژن توصیف شده‌اند (Kathiresan, ۲۰۱۱).



@khu_medical بیماری‌های عفونی

ایمونولوژی مادر و جنین

ایمونولوژی مادر و جنین

عفونت‌های ویروسی

عفونت‌های باکتریایی

عفونت‌های پروتوزوایی

بیوتروریسم

■ تغییرات ایمونولوژیک ناشی از بارداری

علیرغم مطالعات گسترده، همچنان بسیاری از تغییرات سیستم ایمنی مادر حین دوران بارداری ناشناخته باقی مانده است. می‌دانیم که بارداری با افزایش سلول‌های $T CD4^+$ مترشحه سیتوکین‌های نوع $Th2$ (به طور مثال اینترلوکین‌ها) مرتبط است (Fragiadakis, ۲۰۱۶). به نظر می‌رسد تولید سیتوکین‌های نوع $Th1$ (به طور مثال اینترفرون گاما و اینترلوکین ۲) تا حدی سرکوب شده است که سبب بروز خطاهای $Th2$ در دوران بارداری می‌شود. این خطا بر روی توانایی دفع سریع پاتوژن‌های داخل سلولی خاص در طول بارداری تأثیر می‌گذارد، با این حال پیامدهای بالینی این سرکوب ناشناخته است (Kourtis, ۲۰۱۴؛ Svensson-Arvelund, ۲۰۱۴). نکته مهم این است که پاسخ ایمنی هومورال $Th2$ دست‌نخورده باقی می‌ماند. همچنین به نظر می‌رسد که آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (C-HLA) که توسط تروفوبلاست‌های خارج ویلوس بیان می‌شود، پاسخ‌های سلول‌های dNK^1 و سلول‌های $T CD8^+$ را آشکار می‌سازد (Crespo, ۲۰۱۷).

در تعریف عفونت‌ها، انتقال افقی عبارت است از انتشار عامل عفونی از شخصی به شخص دیگر. تعریف انتقال عمودی عبارت است از سرایت یک عامل عفونی از مادر به نوزاد و از راه جفت، در حین وضع حمل یا زایمان و یا در حین شیردهی. بر این اساس پارگی زودرس پرده‌ها، طول کشیدن وضع حمل و دست‌کاری‌های مامایی می‌توانند خطر عفونت نوزادی را زیاد کنند (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری، ۲۰۱۰). در جدول ۱-۶۴

براساس نظر بسیاری از صاحب نظران، آنفلوآنزا اثر بسیار مرگباری بر بارداری دارد. به نظر می‌رسد که اثرات آنفلوآنزا براساس شدت اپیدمی و به خصوص فراوانی عوارض ریوی متغیر است. به عنوان یک قانون، هر بیماری عفونی‌ای، پیش‌آگهی وخیم‌تری در بارداری دارد. موارد متعددی از انتقال باکتری مهاجم به جنین گزارش شده است.

J. Whitridge Williams (1903)

عفونت‌ها در طول تاریخ و در سرتاسر جهان یکی از علل مهم عوارض و مرگ‌ومیر هم در مادر و هم در نوزاد بوده‌اند و در قرن ۲۱ نیز همین‌گونه هستند. ارتباط منحصر به فرد عروقی مادر - جنین در برخی موارد، جنین را در مقابل عوامل عفونی محافظت می‌کند، در حالی که در سایر موارد مسیری جهت انتقال آنها به جنین فراهم می‌کند. وضعیت سرولوژیک مادر، سن بارداری در زمان کسب عفونت، نحوه کسب عفونت و وضعی ایمونولوژیک مادر و جنین وی همگی بر روی پیامد بیماری تأثیر می‌گذارند.

سرعت افزایش می‌یابد و در هفته ۲۶ غلظت IgG در خون جنین با مادر مساوی است. پس از تولد شیردهی مادر به نوزاد باعث محافظت از نوزاد در برابر برخی عفونت‌ها می‌شود اگر چه میزان این محافظت از سن ۲ ماهگی شروع به کاهش می‌کند. توصیه اخیر سازمان جهانی بهداشت (۲۰۱۳) این است که نوزاد در ۶ ماه اول زندگی منحصراً با شیر مادر و تا ۲ سالگی به صورت نسبی توسط شیر مادر تغذیه شود.

تشخیص عفونت نوزادی، به ویژه در مراحل اولیه‌اش ممکن است دشوار باشد زیرا نوزادان اغلب علائم بالینی کلاسیک را نشان نمی‌دهند. در صورتی که جنین در دوران جنینی دچار عفونت شده باشد ممکن است در هنگام تولد بدون وجود هیچ علت واضحی دچار دپرسیون تنفسی و اسیدوز باشند. نوزاد ممکن است در شیر خوردن ضعف داشته باشد، دچار تهوع بوده و یا دچار اتساع شکم شود. ممکن است نارسایی تنفسی نیز دیده شود که مشابه آن چیزی است که در سندرم دیسترس تنفسی ایدیوپاتیک دیده می‌شود. نوزاد ممکن است دچار لتارژی و یا حرکات پرشی شود. پاسخ به سپسیس بیش از آنکه به صورت هیپوترمی باشد به شکل هیپرترمی است و شمارش کلی لکوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها ممکن است کاهش یابد.

عفونت‌های ویروسی

■ سیتومگالوویروس

ویروس‌های متعددی موجب عفونت‌های مادری شدید می‌شوند، و بعضی از ویروس‌ها موجب ایجاد عفونت‌های مخرب جنینی می‌شوند. در این میان، سیتومگالوویروس یک هرپس ویروس DNA دار است که در همه جا وجود دارد و اغلب انسان‌ها در طی زندگی خود به عفونت با آن دچار می‌شوند. سیتومگالوویروس (CMV) شایع‌ترین علت عفونت پری‌ناتال در کشورهای در حال توسعه است و در ۲/۲-۰/۲٪ از کل نوزادان شواهد عفونت با این ویروس یافت شده است (ACOG، ۲۰۱۷). CMV در تمام مایعات بدن ترشح می‌شود و انتقال فرد به فرد معمولاً از راه تماس با ترشحات آلوده نازوفارنکس، ادرار، بزاق، مایع منی، ترشحات دهانه رحم و یا خون صورت می‌گیرد. عفونت ممکن است در داخل رحم، در حین زایمان و یا از راه شیر مادر نوزاد را گرفتار کند. مراکز مراقبتی روزانه یکی از منابع شایع عفونت می‌باشند. Revello و همکارانش (۲۰۰۸) نشان داده‌اند که وجود

جدول ۱-۶۴. علل اختصاصی برخی از عفونت‌های جنینی و

نوزادی

داخل رحمی

از خلال جفت

ویروس‌ها: واریسلا-زوستر، کوکساکسی، پاروویروس B19 انسانی،

سرخچه، سیتومگالوویروس، ویروس نقص ایمنی انسان، زیکا

باکتری‌ها: لیستریا، سیفیلیس، بورلیا

پروتوزوا: توکسوپلاسموز، مالاریا

عفونت‌های صعودی

باکتری‌ها: استرپتوکوک گروه B، کلی فرم‌ها

ویروس‌ها: ویروس نقص ایمنی

حین زایمان

آلودگی مادر

باکتری‌ها: گنوره، کلامیدیا، استرپتوکوک گروه B، سل،

مایکوپلاسماها

ویروس‌ها: هرپس سیمپلکس، پاپیلوماویروس، ویروس نقص

ایمنی انسانی، هپاتیت B، هپاتیت C، زیکا

آلودگی خارجی

باکتری‌ها: استافیلوکوک‌ها، کلی فرم‌ها

ویروس‌ها: هرپس سیمپلکس، واریسلا زوستر

نوزادی

انتقال از انسان: استافیلوکوک، ویروس هرپس سیمپلکس

دستگاه‌های تنفس مصنوعی و کاتترها: استافیلوکوک‌ها، کلی فرم‌ها

روش انتقال و زمان کسب چند تا از این عفونت‌ها آورده شده است. به احتمال این که فرد مستعد بعد از تماس شناخته شده با یک فرد آلوده، دچار عفونت شود، میزان حمله ثانویه گفته می‌شود.

■ ایمونولوژی جنین و نوزاد

توانایی سیستم ایمنی جنین و نوزاد در مقایسه با کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان کمتر است. تکامل سیستم ایمنی وابسته به سلول و هومورال جنین از هفته‌های ۹-۱۵ شروع می‌شود (Warner، ۲۰۱۰). نخستین پاسخ جنین در برابر عفونت‌ها تولید ایمونوگلوبولین M (IgM) است. ایمنی غیرفعال توسط انتقال IgG که از جفت عبور می‌کند فراهم می‌شود. تا هفته ۱۶ این انتقال به

درصد است (ACOG، ۲۰۱۷؛ Picone، ۲۰۱۷). در حالی که عفونت راجعه مادر تنها در ۱-۱۵ درصد موارد باعث آلوده شدن نوزاد می‌شود. ابتلای زن باردار به عفونت و کسب ایمنی در برابر آن خطر پیدایش عفونت CMV را در بارداری‌های بعدی به میزان ۷۰٪ کاهش می‌دهد (Fowler، ۲۰۰۳؛ Leruez-Ville، ۲۰۱۷). با این حال، همان‌طور که جلوتر ذکر شد، مصونیت مادر از عود جلوگیری نمی‌کند و آنتی‌بادی‌های مادری از عفونت در جنین جلوگیری نمی‌کنند (Ross، ۲۰۱۱).

عفونت جنینی

هنگامی که نوزادی عوارض واضح عفونت CMV سبک شده در رحم را داشته باشد به آن عفونت CMV علامت دار اطلاق می‌شود. عفونت CMV مادرزادی یک سندرم است که می‌تواند شامل محدودیت رشد، میکروسفالی، کلسیفیکاسیون داخل جمجمه‌ای، کوریورینیت، عقب‌ماندگی ذهنی و جسمی، اختلالات حسی حرکتی، هپاتواسپلنومگالی، زردی، آنمی همولیتیک و پوریورای ترومبوسیتوپنیک باشد (Cheeran، ۲۰۰۹). مثالی از کلسیفیکاسیون اطراف بطن در تصویر ۱-۶۴ نشان داده شده است. طبق برآورد، سالانه ۴۰۰۰۰ نوزاد آلوده به این ویروس متولد می‌شوند که تنها ۱۰-۵٪ از آنها علائم این سندرم را نشان می‌دهند (Fowler، ۱۹۹۲). بنابراین اغلب نوزادان آلوده در هنگام تولد بدون علامت هستند اما برخی از آنها دچار عوارض دیررسی می‌شوند که عبارت‌اند از کری، اختلالات نورولوژیک، کوریورینیت، کُندی سایکوموتور و اختلالات یادگیری. عفونت در دوقلوهای دی‌کورین با احتمال بیشتر، غیر هماهنگ است (Egana-Ugrinovic، ۲۰۱۶).

تشخیص پره‌ناتال

در حال حاضر غربالگری سرولوژیک CMV در دوران پره‌ناتال به طور روتین توسط انجمن طب مادر - جنین توصیه (۲۰۱۶) نمی‌شود. الگوریتم درمانی در تصویر ۲-۶۴ نمایش داده شده است. در صورتی که زنان باردار با یک بیماری شبه مونوکلئوز تظاهر کنند و یا براساس یافته‌های سونوگرافیک غیرطبیعی به عفونت مادرزادی شک شود می‌بایست از نظر CMV بررسی شوند. عفونت اولیه با بررسی IgG اختصاصی CMV در سرم‌های حاد و نهفته تشخیص داده می‌شود. CMV IgM دقیقاً زمان سروکانورژن را نشان نمی‌دهد، چرا که ممکن است سطح

DNA سیتومگالوویروس در خون محیطی مادر عامل خطر سازی برای انتقال ایاتروژنیک عفونت به نوزاد در حین آمنیوستنژ محسوب نمی‌شود.

در طبقات اجتماعی اقتصادی پایین، تا ۸۵٪ از زنان تا قبل از بارداری دارای آنتی‌بادی علیه این عفونت در سرم خود هستند در حالی که در طبقات مرفه‌تر تنها ۵۰٪ در برابر این عفونت مصون هستند. همانند سایر عفونت‌های هرپسی، CMV پس از عفونت اولیه وارد مرحله نهفتگی می‌شود و از آن پس به صورت دوره‌ای مجدداً فعال می‌شود که با دفع ویروس مشخص می‌شود. این حالت علیرغم وجود IgG رخ می‌دهد و این آنتی‌بادی قادر به پیشگیری از عود، فعال شدن مجدد یا عفونت مجدد در مادر یا جلوگیری کامل از عفونت در جنین یا نوزاد نیست.

عفونت مادری

زنانی که پیش از بارداری سرونگاتیو هستند اما طی بارداری دچار عفونت اولیه CMV می‌شوند، با احتمال بیشتری جنین آلوده خواهند داشت. تخمین زده می‌شود ۲۵ درصد از عفونت‌های CMV مادرزادی در ایالات متحده ناشی از عفونت اولیه مادری هستند (Wang، ۲۰۱۱). از آنجایی که اغلب عفونت‌های CMV از نظر بالینی خاموش هستند، از طریق سروکانورژن تشخیص داده می‌شوند که می‌تواند به ۱ تا ۷ درصد برسد (Hyde، ۲۰۱۰). برعکس، تشخیص عفونت غیر اولیه CMV به عنوان یک چالش مطرح است (Picone، ۲۰۱۷).

بارداری خطر ابتلا به عفونت CMV و یا شدت آن را زیاد نمی‌کند. اغلب موارد عفونت بی‌علامت هستند اما در حدود ۱۰ تا ۱۵٪ از بزرگسالان آلوده به ویروس دچار یک سندرم شبه مونوکلئوز می‌شوند که مشخصات آن شامل تب، فارنژیت، لنفادنوپاتی و پلی‌آرتريت می‌شود. زنانی که سیستم ایمنی مختل دارند ممکن است دچار میوکاردیت، پنومونیت، هپاتیت، رتینیت، گاستروانتریت و یا مننگوانسفالیت شوند. Nigto و همکارانش (۲۰۰۳) در یک مطالعه همگروهی که بر روی زنان مبتلا به عفونت اولیه سیتومگالوویروس انجام دادند دریافتند که اغلب این بیماران دچار افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرم و یا لنفوسیتوز بودند. با اینکه در حین فعال شدن مجدد بیماری انتشار ویروس رخ می‌دهد اما این حالت معمولاً بدون علامت است. میزان انتقال عفونت اولیه در سه ماهه اول، ۳۰ تا ۳۶ درصد، در سه ماهه دوم، ۳۴ تا ۴۰ درصد، و در سه ماهه سوم، ۴۰ تا ۷۲

۷۵٪ است (Enders, ۲۰۰۱).

روش استاندارد طلایی برای تشخیص عفونت نوزادی، آزمایش تکثیر اسید نوکلئیک CMV (NAAT) در نمونه به دست آمده از مایع آمنیوتیک است میزان حساسیت از ۷۰ تا ۹۹ درصد متناوب است و به زمان انجام آمنیوسنتز بستگی دارد. بیشترین زمان حساسیت این تست هنگامی است که آمنیوسنتز حداقل ۶ هفته پس از عفونت مادری و پس از ۲۱ هفته انجام شود (Azam, ۲۰۰۱؛ Guerra, ۲۰۰۰). PCR منفی مایع آمنیوتیک عفونت جنینی را رد نمی‌کند و در صورتی که شک به عفونت جنینی زیاد باشد می‌بایست تکرار شود.

درمان و پیشگیری

در برخورد با زنان مبتلا به عفونت اولیه یا راجعه CMV که سیستم ایمنی سالمی دارند درمان علامتی کفایت می‌کند. در صورتی که وجود عفونت اولیه CMV جدید اثبات شود باید آنالیز مایع آمنیوتیک را به بیمار پیشنهاد کرد. مشاوره‌ای که در مورد پیامدهای بیماری در نوزاد به مادر ارائه می‌شود بستگی به این دارد که وجود عفونت اولیه در چه زمانی از بارداری اثبات شده باشد. حتی هنگامی که عفونت در نیمه اول بارداری اتفاق می‌افتد (زمانی که احتمال ابتلاء جنین به عفونت اولیه بالاست) اغلب جنین‌ها تکامل طبیعی خواهند داشت. در برخی موارد سقط جنین نیز یکی از انتخاب‌های درمانی به شمار می‌آید.

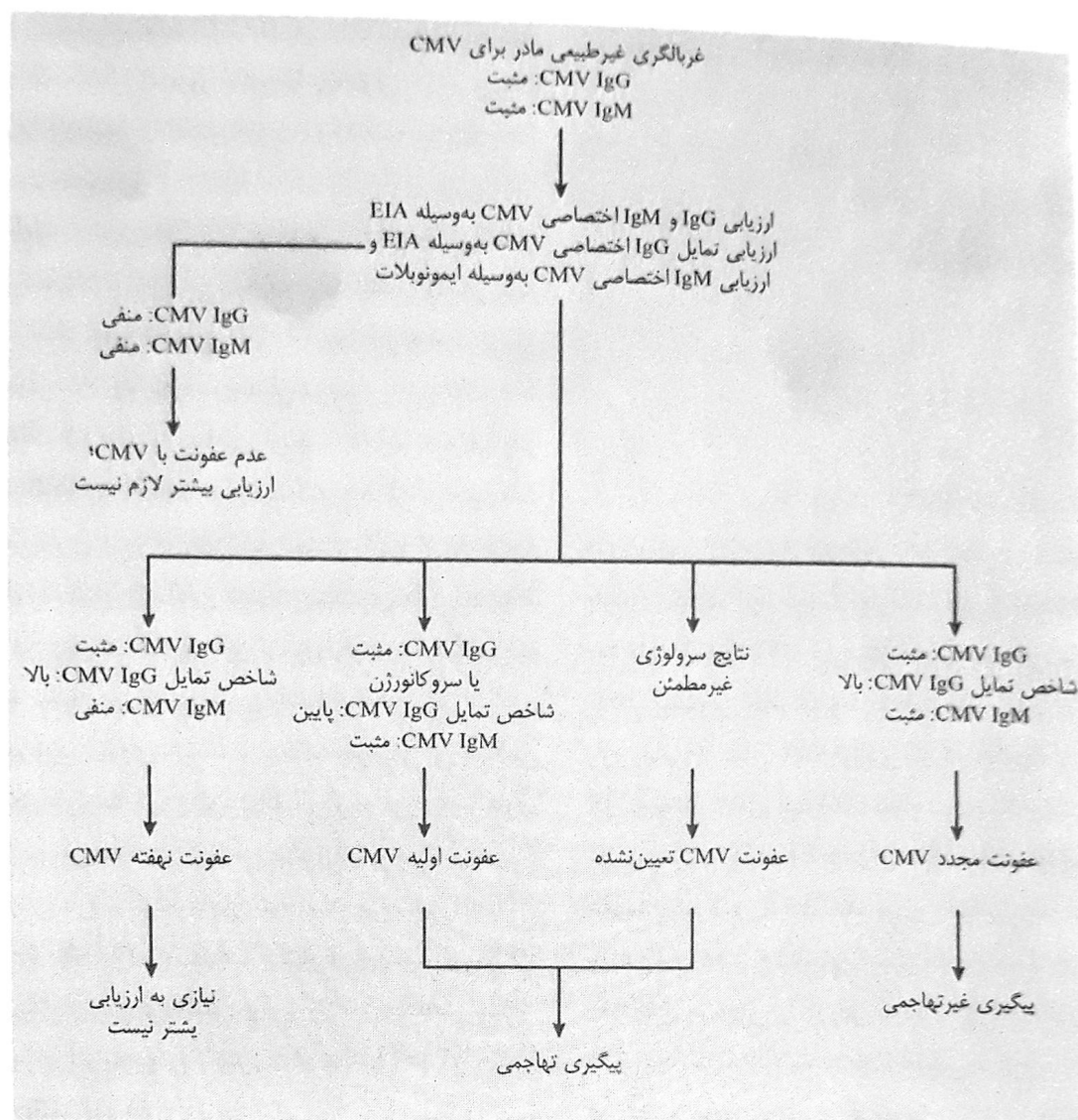
در حال حاضر، هیچ درمان اثبات شده‌ای برای عفونت CMV در دسترس نمی‌باشد. (انجمن طب مادر - جنین، ۲۰۱۶). Leruez-Ville و همکاران (۲۰۱۶) اخیراً گزارش کردند که درمان خوراکی با والاسیکلویر ۸g روزانه، ظاهراً در ۸ نفر از ۱۱ جنین مبتلا که در میانه هفته ۲۵/۹ بارداری، تحت درمان قرار گرفتند، موجب کاهش پیامدهای نامطلوب شده است. Kimberlin و همکارانش (۲۰۱۵) قبلاً نشان داده‌اند که تجویز گانسیکلوویر داخل وریدی به مدت ۶ هفته برای نوزادانی که مبتلا به بیماری علامتدار سیستم عصبی مرکزی هستند می‌تواند از بروز اختلالات شنوایی در ۶ ماهگی و احتمالاً بعد از آن جلوگیری کند. از سوی دیگر تجویز داروهای ضد ویروسی پیش از زایمان در پیشگیری از انتقال عفونت CMV در داخل رحم مؤثر نیست. ایمن‌سازی غیرفعال با استفاده از گلوبولین هیپرایمیون اختصاصی CMV در زنان باردار مبتلا به بیماری اولیه خطر عفونت CMV مادرزادی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (Nigro,



تصویر ۱-۶۴ سونوگرافی کرانیال کروئال از یک نوزاد مبتلا به عفونت CMV مادرزادی. که نشان‌دهنده کلسیفیکاسیون‌های اطراف بطنی متعدد می‌باشد.

آنتی‌بادی IgM به مدت بیش از یک سال بالا باشد (Stagno, ۱۹۸۵). علاوه بر این، CMV IgM ممکن است به دنبال فعال شدن مجدد بیماری یا عفونت مجدد با یک گونه جدید نیز یافت شود. بنابراین، آزمون اختصاصی میل ترکیبی CMV IgG در تأیید عفونت اولیه CMV ارزشمند است. میل ترکیبی بالای IgG ضد CMV نشان‌دهنده عفونت اولیه مادری < ۶ ماه قبل از انجام آزمایش است (Kanengisser-Pines, ۲۰۰۹). کشت ویروس نیز می‌تواند کمک کننده باشد اگر چه حداقل باید ۲۱ روز بگذرد تا بتوان نتیجه گرفت که جواب کشت منفی است.

یافته‌های جنینی غیرطبیعی متعددی ممکن است در ارتباط با عفونت CMV در سونوگرافی، CT اسکن یا MRI دیده شوند. در برخی موارد این بافت‌ها در زمان غربالگری روتین سونوگرافیک پیش از تولد دیده می‌شوند، اما در سایر موارد بخشی از ارزیابی اختصاصی در زنان مبتلا به عفونت CMV هستند. یافته‌هایی که ممکن است دیده شوند عبارت‌اند از میکروسفالی، بزرگ شدن بطن‌های مغزی و کلسیفیکاسیون مغز، آسیت، هیپاتومگالی، اسپلنومگالی و تشدید اکو در روده‌ها، هیدروپس و الیگوهایدرآمنیوس (انجمن طب مادر - جنین، ۲۰۱۶). در صورت وجود یافته‌های غیرطبیعی در سونوگرافی به همراه یافته‌های مثبت در خون جنین و یا مایع آمنیوتیک می‌توان پیش‌بینی کرد که خطر ایجاد عفونت مادرزادی علامتدار تقریباً



نویسندگان: ۶۴-۲ الگوریتم بررسی موارد مشکوک عفونت اولیه سیستم گلوویروس (CMV) در دوران بارداری.

EIA= Enzyme Immunoassay; IgG=Immunoglobulin G; IgM=Immunoglobulin M

پیشگیرانه در دست نیست.

■ **ویروس واریسلا-زوستر (VZV)**

عقونت مادری

در اغلب موارد افراد این ویروس را که از دسته هرپس ویروس و دارای DNA دورشته‌ای است در دوران کودکی کسب می‌کنند و ۹۰٪ از بزرگسالان شواهد مصونیت در برابر این ویروس را دارند (Whitley, ۲۰۱۵). پس از تولید واکسن واریسلا، میزان بروز عفونت‌های واریسلا در بالغین تا ۸۲ درصد کاهش پیدا کرده است که احتمالاً ثانویه به مصونیت عمومی است (Marin, ۲۰۰۸). این امر سبب کاهش عفونت‌های واریسلا در مادر و جنین شده است

۲۰۰۵، ۲۰۱۲؛ Visentin، ۲۰۱۲). در حال حاضر، شبکه‌های طب مادر - جنین در حال انجام یک کارآزمایی تصادفی برای بررسی این موضوع است.

هیچ واکسنی برای CMV وجود ندارد، اما کارآزمایی‌های بالینی متعددی در حال انجام هستند (Arvin, ۲۰۰۴؛ Schleiss, ۲۰۱۶). پیشگیری از عفونت مادرزادی نیازمند پیشگیری از عفونت اولیه مادر، به ویژه در اوایل بارداری است. اقدامات اولیه‌ای از قبیل رعایت بهداشت و شستن دست‌ها به ویژه زمانی که کودکان نوپایشان به مهد کودک می‌روند باید تشویق شود (Fowler, ۲۰۰۰). احتمال انتقال جنسی بیماری وجود دارد. این حال هیچ‌گونه اطلاعاتی مبنی بر مؤثر بودن اقدامات

(کالج زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۷). در ایالات متحده بین سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۱۰، بروز آبله‌مرغان مادری در میان ۷/۷ میلیون بستری بارداری ۱/۲۱ در هر ۱۰۰۰۰ نفر بود (Zhang، ۲۰۱۵).

عفونت اولیه - واریسلا یا آبله‌مرغان - از طریق تماس مستقیم با فرد مبتلا منتقل می‌شود هر چند انتقال تنفسی نیز گزارش شده است. دوره کمون ۲۱-۱۰ روز بوده و در زنان غیرمصون خطر ابتلا به عفونت بعد از مواجهه با آن ۶۰-۹۵٪ است (Whitley، ۲۰۱۵). واریسلای اولیه با علایم شبه آنفلوآنزا به مدت یک تا دو روز تظاهر می‌یابد که بعد از آن ضایعات وزیکولر خارش‌داری بروز می‌یابد که بعد از ۳ تا ۷ روز دلمه می‌بندند. عفونت در بزرگسالان شدت بیشتری دارد (Marin، ۲۰۰۷). این فرد پس از یک روز قبل از بروز بثورات تا هنگامی که ضایعات دلمه ببندند می‌تواند بیماری را انتقال دهد.

مرگ‌ومیر این بیماری عمدتاً مربوط به پنومونی واریسلایی است که به نظر می‌رسد در دوران بزرگسالی و به ویژه در بارداری شدیدتر باشد. با این که قبلاً بروز آن بیشتر تصور می‌شد، تنها ۲ تا ۵ درصد زنان باردار آلوده، دچار پنومونیت می‌شوند (Marin، ۲۰۰۷؛ Zhang، ۲۰۱۵). ریسک فاکتورهای پنومونی VZV عبارتند از سیگار کشیدن و داشتن بیش از ۱۰۰ ضایعه. میزان مرگ‌ومیر مادر بر اثر پنومونی کاهش یافته و به ۱٪ تا ۲٪ رسیده است (Chandra، ۱۹۹۸).

علایم پنومونی معمولاً ۵-۳ روز پس از شروع بیماری دیده می‌شوند. مشخصات پنومونی عبارت‌اند از تب، تاکی‌پنه، سرفه‌های خشک، تنگی نفس و درد پلوریتیک. ارتشاح‌های ندولی مشابه سایر پنومونی‌های ویروسی نیز دیده می‌شود (فصل ۵۱). بهبودی پنومونیت همگام با بهبودی ضایعات پوستی اتفاق می‌افتد با این حال تب و اختلال عملکرد تنفسی ممکن است تا چند هفته ادامه پیدا کند.

فعال شدن عفونت اولیه واریسلا پس از چندین سال می‌تواند باعث هرپس زوستر و یا زونا شود (Whitley، ۲۰۱۵). این بیماری به صورت ضایعات وزیکولر درماتومی یک‌طرفه که درد شدیدی دارند تظاهر می‌کند. هیچگونه شواهدی وجود ندارد مبنی بر اینکه زوستر در زنان باردار شایع‌تر و یا شدیدتر باشد. در موارد هرپس زوستر مادری، سندرم واریسلای مادرزادی به ندرت رخ می‌دهد (Ahn، ۲۰۱۶؛ Enders، ۱۹۹۴). زوستر در صورتی که تاول‌هایش بترکند مسری خواهد بود با این حال خاصیت

مسری بودن آن کمتر از عفونت ویروسی اولیه است.

عفونت در جنین و نوزاد

در زنانی که طی نیمه اول بارداری دچار آبله‌مرغان می‌شوند جنین ممکن است دچار سندرم واریسلای مادرزادی شود. برخی از نشانه‌های این سندرم عبارت‌اند از کوریورینیت، میکروفتالمی، آتروفی کورتکس مخ، محدودیت رشد، هیدرونفروز، هیپوپلازی اندام و ضایعات پوستی سیکاتریسی که در تصویر ۳-۶۴ نشان داده شده است. (Ahn، ۲۰۱۶؛ Auriti، ۲۰۰۹). Enders و همکارانش (۱۹۹۴) در مطالعه خود به ارزیابی ۱۳۷۳ زن باردار مبتلا به عفونت واریسلا پرداختند. از میان ۴۷۲ بارداری که در آنها عفونت واریسلا قبل از هفته ۱۳ ظاهر شده بود تنها ۲ نوزاد (۰/۴٪) مبتلا به واریسلای مادرزادی شده بودند. بیشترین خطر مربوط به هفته‌های ۱۳ تا ۲۰ بود. طی این بازه زمانی از میان ۳۵۱ نوزادی که در مواجهه با ویروس قرار گرفته بودند ۷ تای آنها (۲٪) شواهد واریسلای مادرزادی را نشان دادند. پس از هفته ۲۰ بارداری هیچگونه شواهدی مبنی بر عفونت مادرزادی دیده نشد. بر این اساس عفونت مادرزادی به ویژه بعد از هفته ۲۰ ناشایع است. Ahn و همکاران (۲۰۱۶) اخیراً یافته‌های مشابهی را گزارش کردند. گزارشات اسپورادیک بعدی نشان داده‌اند اختلالات سیستم عصبی مرکزی و ضایعات پوستی در جنین‌هایی که بین هفته‌های ۲۱ تا ۲۸ بارداری دچار واریسلای مادرزادی می‌شوند رخ می‌دهد (Lamont، ۲۰۱۱a؛ Marin، ۲۰۰۷).

مواجهه با ویروس واریسلا در حوالی زایمان (درست پیش از زایمان و یا در حین زایمان) فرصتی برای تولید آنتی‌بادی به مادر نمی‌دهد و لذا جنین در معرض خطر بسیار جدی قرار خواهد گرفت. میزان ابتلا جنین ۵۰-۲۵ درصد بوده و میزان مرگ‌ومیر به ۳۰٪ می‌رسد. در برخی موارد نوزاد دچار بیماری گسترده احشایی و درگیری سیستم اعصاب مرکزی می‌شود که معمولاً کشنده است. از همین رو در صورتی که زن باردار از ۵ روز قبل از زایمان تا ۲ روز بعد از آن شواهد بالینی عفونت واریسلا را نشان دهد باید ایمونوگلوبولین واریسلا-زوستر (VZIG) برای نوزاد تجویز شود.

تشخیص

واریسلا در مادران معمولاً به صورت بالینی تشخیص داده

بارداری که مشکوک هستند VarizIG (یک ایمونوگلوبولین علیه واریسلا زوستر که اخیراً مورد تأیید قرار گرفته است) تجویز شود. علی‌رغم اینکه بهترین زمان مصرف آن طی ۹۶ ساعت پس از مواجهه است، اما استفاده از آن تا ۱۰ روز بعد جهت پیشگیری یا کاستن از شدت عفونت واریسلا نیز تأیید شده است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۲، ۲۰۱۳d). ایمونیزاسیون غیر فعال نیز مؤثر به نظر می‌رسد (Jespersen، ۲۰۱۶). در زنان با سابقه واریسلا، VarizIG توصیه نمی‌شود.

عفونت مادری. هر بیماری که مبتلا به عفونت واریسلای اولیه است می‌بایست از زنان باردار جدا شود. از آنجایی که نشانه‌های پنومونی اغلب خفیف هستند باید از بیمار عکس قفسه سینه گرفت. اغلب زنان تنها نیازمند درمان‌های حمایتی هستند اما در صورتی که نیاز به تجویز مایعات داخل وریدی وجود داشته باشد و به ویژه وجود پنومونی بیمار باید بستری شود. برای درمان بیمار از آسیکلوویر خوراکی - 500 mg/m^2 و یا 15 mg/kg - ۱۰ هر ۸ ساعت - استفاده می‌شود.

واکسیناسیون. واکسن زنده ضعیف شده واریسلا در نوجوانان و بالغینی که سابقه‌ای از واریسلا ندارند توصیه می‌شود. بایستی دو دوز به فاصله ۸-۴ هفته تزریق شود. این واکسیناسیون در ۹۸٪ موارد منجر به تولید آنتی‌بادی قابل شناسایی در سرم می‌شود (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۰۷). نکته مهم این است که مصونیت ناشی از واکسن با گذشت زمان تخفیف می‌یابد و میزان بروز عفونت در سال دهم پس از واکسیناسیون ۵٪ است (Chaves، ۲۰۰۷).

تزریق واکسن در زنان باردار توصیه نمی‌شود و همچنین در صورتی که زنی طی ۱ ماه پس از تلقیح هر کدام از دوزها قصد باردار شدن دارد نباید برایش واکسن تجویز شود. با این حال، مرکز ثبت ۱۰۰۰ بارداری تحت مواجهه واکسن، هیچ موردی از سندرم واریسلای مادرزادی یا سایر ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط گزارش نکرده است (Marin، ۲۰۱۴؛ Wilson، ۲۰۰۸). ویروس واکسن ضعیف شده در شیر مادر ترشح نمی‌شود و لذا واکسیناسیون بعد از زایمان را نباید به خاطر شیردهی به تعویق انداخت (ACOG، ۲۰۱۶c).



تصویر ۳-۶۴ آنروپی اندام تحتانی همراه با نقائص استخوانی و تشکیل حوشگاه در جنینی که طی سه ماه اول دچار عفونت واریسلا شده است.

می‌شود. می‌توان عفونت را با انجام NAAT از مایع وزیکول تأیید کرد که قسمت بسیار حساسی است. در حین عفونت اولیه می‌توان نمونه‌ای را که از خراشیدن پایه وزیکول به دست می‌آید برای بررسی اسمیر تزانک^۱، کشت بافتی و یا آزمون فلوئورسنت مستقیم برای بررسی آنتی‌بادی‌ها به کار گرفت. واریسلا مادرزادی را می‌توان با آنالیز NAAT از مایع آمنیونیک تشخیص داد. با این حال مثبت بودن نتیجه ارتباط خیلی محکمی با عفونت مادرزادی ندارد (Mendelson، ۲۰۰۶). ارزیابی جزئیات آنتومیک توسط سونوگرافی حداقل ۵ هفته پس از عفونت مادر می‌تواند اختلالات را نشان دهند، اما حساسیت آن پایین است (Mendelbrod، ۲۰۱۲).

درمان

مواجهه مادر با ویروس. جوانب مختلفی در مواجهه و عفونت مادر با ویروس واریسلا در دوران بارداری وجود دارد که بر روی نحوه درمان تأثیر می‌گذارد. از آنجایی که اغلب بزرگسالان دارای آنتی‌بادی VZV در سرم خود هستند حتی در زنان بارداری که سابقه ابتلا به مرغان نداشته و با VZV مواجهه داشته‌اند باید آزمایش سرولوژی VZV انجام شود. حداقل ۷۰٪ از این آزمایش‌ها مثبت خواهند بود و لذا فرد مصون است. برای زنان

■ آنفلوآنزا

این عفونت‌های تنفسی توسط اعضای خانواده ارتومیکسوویریده ایجاد می‌شوند. ویروس آنفلوآنزای A و B یک خانواده از این RNA ویروس‌ها را تشکیل می‌دهند و هر دو می‌توانند باعث بیماری ایدمیک انسانی شوند (Cohen, ۲۰۱۵b). ویروس‌های آنفلوآنزای A با توجه به آنتی‌ژن‌های سطحی هم‌گلوتنینین (H) و نورآمینیداز (N) به گروه‌های کوچکتری تقسیم می‌شوند. ایدمی‌های آنفلوآنزا سالانه رخ می‌دهند و جدیدترین ایدمی در سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۱۷ بود که ناشی از آنفلوآنزا A سویه H₃N₂ بود (Shang, ۲۰۱۶).

عفونت مادر و جنین

آنفلوآنزای مادر با تب، سرفه خشک و علائم سیستمیک مشخص می‌شود. در صورتی که فرد از جهات دیگر سالم باشد معمولاً بیماری، تهدید کننده حیات نیست، با این حال به نظر می‌رسد زنان باردار بیشتر در معرض خطر عفونت جدی ریه باشند (Cohen, ۲۰۱۵b; Mertz, ۲۰۱۷; Rasmussen, ۲۰۱۲). عفونت شدید موجب میزان مرگ‌ومیر مادری یک درصدی می‌شود (Dunyea, ۲۰۱۵). بین سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰، عفونت گسترده‌ای آنفلوآنزای A، زنان باردار را مبتلا ساخت و موجب ۱۲ درصد مرگ‌های مرتبط با بارداری شد (Callaghan, ۲۰۱۵).

شواهد قطعی وجود ندارد که ویروس آنفلوآنزا A سبب بروز ناهنجاری مادرزادی می‌شود (Irving, ۲۰۰۰; Zerbo, ۲۰۱۷). بالعکس، Lynberg و همکاران (۱۹۹۴) افزایش نقائص لوله عصبی را در نوزادان زنانی که در اوایل بارداری به آنفلوآنزا مبتلا شده بودند گزارش کردند، اما علت این امر احتمالاً هیپرترمی بود. ویرمی ناشایع است و عبور از جفت نادر است (Rasmussen, ۲۰۱۲). مرده‌زایی، زایمان پیش از موعد و سقط سه ماهه اول همگی گزارش شده‌اند که معمولاً با شدت عفونت در مادر ارتباط دارند (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۱; Fell, ۲۰۱۷; Meijer, ۲۰۱۵).

آنفلوآنزا ممکن است در سواب نازوفارنژیال و توسط آرایه تشخیص سریع آنتی‌ژن شناسایی گردد (جدول ۲-۶۴). واکنش زنجیره پلی‌مراز - ترانس‌کریپتاز معکوس (RT-PCR) آزمون حساس‌تر و اختصاصی‌تر است، با این حال این تست از نظر تجاری در بسیاری از بیمارستان‌ها در دسترس نیست.

جدول ۲-۶۴. روش‌های بررسی سربایی ویروس آنفلوآنزا

| A و B | |
|--|-----------|
| روش ^a | زمان تست |
| کشت سلولی ویروس | ۱۰-۳ روز |
| کشت سریع سلولی | ۱-۳ روز |
| آرایه آنتی‌بادی فلورسانت مستقیم (DFA) یا غیرمستقیم (IFA) | ۱-۴ ساعت |
| RT-PCR و سایر آرایه‌های مولکولی | ۱-۶ ساعت |
| تست‌های سریع تشخیصی آنفلوآنزا | >۳۰ ثانیه |

a: سواب نازوفارنکس یا حلق
RT-PCR: واکنش زنجیره پلی‌مراز - ترانس‌کریپتاز معکوس

(Cohen, ۲۰۱۵b). بالعکس، تست‌های تشخیصی سریع آنفلوآنزا (RIDTs) کمتر تشخیصی‌اند و حساسیت آنها ۴۰ تا ۷۰ درصد است. تصمیم‌گیری در رابطه با تجویز داروهای ضد ویروسی برای درمان آنفلوآنزا یا کمپروویفلاکسی علیه آن به علائم بالینی و عوامل اپیدمیولوژیک بستگی دارد. علاوه بر این برای شروع درمان نباید منتظر جواب آزمایشات ماند (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۷e).

درمان

در حال حاضر دو دسته داروهای ضد ویروسی موجود هستند. مهارکننده‌های نورآمینیداز برای درمان عفونت آنفلوآنزا A و B در مراحل اولیه بسیار مؤثرند. این داروها عبارتند از اسلتامی ویر (Tamiflu) که به صورت خوراکی جهت درمان و کمپروویفلاکسی استفاده می‌شود؛ زانامی ویر (Relenza) که جهت درمان به صورت استنشاقی هرز می‌شود و پرامی ویر (Rapivab) که به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود.

آدامانتان‌ها شامل آمانتادین و ریمانتادین می‌شود که سال‌ها برای درمان و پیشگیری از آنفلوآنزای A مورد استفاده قرار می‌گرفتند. در سال ۲۰۰۵ گزارش‌ها حاکی از آن بودند که میزان مقاومت به آدامانتین در ایالات متحده بیش از ۹۰٪ می‌باشد و بنابراین استفاده از آن در حال حاضر توصیه نمی‌شود. با این حال ممکن است این داروها بر روی سویه‌های جهش یافته‌ای که بعداً پدید آمده‌اند مؤثر باشند. طرح‌های مقاومت در آدرس cdc.gov/flu در دسترس می‌باشند.

■ ویروس اوریون

این عفونت در دوران بزرگسالی ناشایع بوده و توسط یک RNA پارامیکسوویروس ایجاد می‌شود. از آنجایی که افراد در دوران کودکی نسبت به این ویروس مصون می‌شوند تا ۹۰٪ از بزرگسالان در سرم خود آنتی‌بادی‌های ضد این ویروس را دارند (Rubin, ۲۰۱۲). این ویروس عمدتاً باعث عفونت غدد بزاقی می‌شود. این ویروس همچنین می‌تواند گنادها، مننژها، پانکراس و سایر ارگان‌ها شود. این ویروس از طریق تماس مستقیم با ترشحات تنفسی و بزاق منتقل می‌شود. اکثر موارد انتقال قبل یا در عرض ۵ روز از شروع التهاب پارتیتد رخ می‌دهد و جداسازی قطرات کوچک^۱ در این دوره زمانی توصیه می‌شود (Kutty, ۲۰۱۰). درمان این بیماری، علامتی است و این بیماری در دوران بارداری شدیدتر از بزرگسالان غیرباردار نخواهد بود.

در زنانی که در سه ماهه اول بارداری دچار اوریون می‌شوند خطر سقط خودبه‌خودی بیشتر است. عفونت در دوران بارداری با ناهنجاری‌های مادرزادی همراه نیست و عفونت جنینی نادر است (McLean, ۲۰۱۳).

سویه واکسن زنده ضعیف شده Jeryl-Lynn بخشی از واکسن MMR - سرخک، اوریون، سرخچه - است و طبق دستور CDC در دوران بارداری ممنوع است (McLean, ۲۰۱۳). هیچگونه ناهنجاری مرتبط با MMR در دوران بارداری گزارش نشده است با این حال تا ۳۰ روز پس از تلقیح واکسن اوریون باید از باردار شدن پیشگیری کرد. در زنانی که مستعد ابتلا به بیماری هستند می‌توان پس از زایمان واکسن تزریق کرد و هیچ مشکلی برای شیردهی وجود نخواهد داشت.

■ ویروس سرخک

سرخک در اثر یک RNA ویروس بسیار مسری از خانواده پارامیکسو ویریده که تنها انسان‌ها را آلوده می‌کند ایجاد می‌شود. اپیدمی‌های سالانه سرخک (روبوئولا)^۲ در اواخر زمستان و اوایل بهار روی می‌دهند، انتقال عمدتاً از طریق قطرات ریز تنفسی صورت می‌گیرد و نرخ حمله ثانویه در افراد در تماس به بیش از ۹۰ درصد می‌رسد (Rainwater-Lovett, ۲۰۱۵). وقوع مجدد مجاری سرخک در جامعه به افرادی که واجد شرایط برای واکسیناسیون بوده‌اند اما واکسینه نشده‌اند، مرتبط است

در مورد به کارگیری این داروهای ضد ویروسی در زنان باردار تجربیات اندکی وجود دارد (Beau, ۲۰۱۴; Beigi, ۲۰۱۴; Dunstan, ۲۰۱۴). این داروها جزء دسته داروهای C قرار می‌گیرند در زمانی استفاده می‌شوند که فواید بالقوه بیشتر از خطرات دارو باشد. ما در بیمارستان پارکلند توصیه می‌کنیم در عرض ۴۸ ساعت از شروع نشانه‌های بیماری درمان با اسلتامیویر (۷۵ میلی گرم خوراکی، ۲ بار در روز، به مدت ۵ روز) شروع شود. تجویز زود هنگام می‌تواند موجب کاهش طول مدت بستری بیمارستان شود (Meijer, ۲۰۱۵; Oboho, ۲۰۱۶). همچنین در صورتی که بیمار مواجهه قابل توجه با ویروس داشته است توصیه می‌شود درمان پیشگیرانه با استفاده از اسلتامیویر (۷۵ میلی گرم خوراکی، روزی یک بار، به مدت ۷ روز) انجام شود. در صورت شک به پنومونی باکتریال ثانویه می‌بایست درمان ضد میکروبی افزوده شود (فصل ۵۱).

واکسیناسیون

واکسن‌های مؤثر سالانه تولید می‌شوند. مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (۲۰۱۳a) و کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶b) توصیه می‌کنند تمام زنانی که در فصل آنفلوانزا باردار هستند، در این فصل (و در حالت ایده‌آل در ماه‌های اکتبر و نوامبر) علیه این ویروس واکسینه شوند. این مسئله به ویژه در زنانی که بیماری‌های طبی مزمن، از قبیل دیابت، بیماری قلبی، آسم و یا عفونت با HIV دارند اهمیت دارد. تجویز واکسن غیرفعال در ۷۰-۹۰٪ از بزرگسالان سالم مانع بروز بیماری بالینی می‌شود و هیچ شواهدی مبنی بر تراتوژن بودن این واکسن وجود ندارد (Chambers, ۲۰۱۶; Fell, ۲۰۱۷; Kharbanda, ۲۰۱۷; Polyzos, ۲۰۱۵; Sukumaran, ۲۰۱۵). علاوه بر این مطالعات مختلفی کاهش نرخ بروز آنفلوانزا را در شیرخواران ۶ ماهه‌ای که مادرانشان طی بارداری تحت واکسیناسیون قرار گرفته بودند گزارش کردند (Nunes, ۲۰۱۷; Steinhoff, ۲۰۱۲; Zaman, ۲۰۰۸). ایمونوژنسیته واکسن آنفلوانزای فصلی سه ظرفیتی غیرفعال در زنان باردار مشابه افراد غیرباردار است. نوعی واکسن آنفلوانزا حاوی ویروس زنده ضعیف شده جهت استفاده به صورت اسپری داخل بینی در دسترس است، اما در زنان باردار توصیه نمی‌شود (Cohen, ۲۰۱۵b).

علائم ممکن است شامل آرترالژی یا آرتریت، لنفادنوپاتی سر و گردن و کنژنکتیویت باشند. دوره کمون ۲۳-۱۲ روز است. ویرمی معمولاً حدود یک هفته قبل از علائم بالینی وجود دارد و بیماری در بزرگسالان طی دوره ویرمی و ۷ روزی که فرد دچار بثورات است، مسری است. تا نیمی از موارد عفونت در زنان باردار علیرغم وجود ویرمی، بدون علامت هستند و در همین حالت ممکن است باعث عفونت جنین و ناهنجاری شوند (McLean, ۲۰۱۳).

تشخیص

روبالا را می‌توان از ادرار، نازوفارنکس و مایع مغزی نخاعی تا ۲ هفته پس از شروع راش جدا کرد. با این حال تشخیص معمولاً از طریق بررسی سرولوژیک صورت می‌گیرد. در یک مطالعه، ۶ درصد زنان غیر ایمن در طول بارداری دچار تبدیل سرمی به ویروس سرخچه شدند (Hutton, ۲۰۱۴). آنتی‌بادی اختصاصی IgM را می‌توان ۴-۵ روز پس از شروع علائم بالینی بیماری به روش ELISA به دست آورد و این آنتی‌بادی می‌تواند تا ۶ هفته پس از ظهور بثورات باقی بماند. نکته مهم اینکه عفونت مجدد سرخچه می‌تواند منجر به افزایش خفیف مقادیر IgM شود. تیتراژ آنتی‌بادی IgG سرم ۱ تا ۲ هفته پس از شروع راش به حداکثر میزان خود می‌رسد. این پاسخ سریع آنتی‌بادی می‌تواند سبب اختلال در تشخیص سرولوژیک بیماری شود، مگر در صورتی که نمونه‌ها طی چند روز پس از شروع راش جمع‌آوری شده باشند. اگر به طور مثال اولین نمونه ۱۰ روز پس از ایجاد راش جمع‌آوری شده باشد، تشخیص آنتی‌بادی‌های IgG نمی‌تواند میان بیماری اخیر و مصونیت از قبل در مقابل سرخچه افتراق قائل شود. آزمون میل ترکیبی IgG هم‌زمان با تست‌های سرولوژیکی که در بالا توصیف شد انجام می‌شود. آنتی‌بادی‌های IgG با میل ترکیبی بالا نشان‌دهنده بروز عفونت در حداقل ۲ ماه گذشته هستند.

اثرات جنینی

سرخچه یکی از تراتوژن‌ترین عوامل شناخته شده است که بدترین عوارض را هنگامی به جا می‌گذارد که مواجهه جنین با آن در طی دوران ارگانونژنز اتفاق بیفتد (Adams Waldorf, ۲۰۱۳).

(Fieblkorn, ۲۰۱۰; Phadke, ۲۰۱۶). عفونت با تب، علائم کوریزا، کنژنکتیویت و سرفه مشخص می‌شود. راش ماکولوپاپولر اریتماتو شاخص بیماری بر روی صورت و گردن ایجاد می‌شود و سپس به پشت، تنه و اندام‌ها گسترش می‌یابد. نقاط کوپلیک ضایعات سفیدرنگ کوچکی با اریتم اطراف هستند که در حفره دهان ایجاد می‌شوند. عوارض فوری یا تأخیری نورولوژیک سرخک در اشکال مختلفی ظاهر می‌یابند که تشخیص را مشکل می‌سازد (Buchanan, ۲۰۱۲; Chiu, ۲۰۱۶). تشخیص عمدتاً از طریق سرولوژی آنتی‌بادی‌های IgM صورت می‌گیرد، با این حال تست‌های RT-PCR نیز در دسترس‌اند. درمان حمایتی است.

در صورت مواجهه مادر غیر ایمن با ویروس باید آنتی‌بادی‌های IgM، برای ایمن‌سازی غیرفعال مادر، گلوبولین سرمی ایمنی (IVIg) ۴۰۰ mg/kg تجویز شود (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۷d). در دوران بارداری نباید واکسیناسیون فعال انجام شود اما در دوران پس از زایمان باید افراد مستعد به صورت روتین واکسینه شوند و در صورت واکسیناسیون، شیردهی از پستان بلامانع است (Ohji, ۲۰۰۹). به نظر نمی‌رسد که این ویروس تراتوژنیک باشد (Siegel, ۱۹۷۳). در مواردی که مادر مبتلا به سرخک است افزایش تعداد موارد سقط، زایمان پیش از موعد و نوزادان کم وزن دیده می‌شود (Rasmussen, ۲۰۱۵). در صورتی که مادری با فاصله کمی قبل از زایمان مبتلا به سرخک شود خطر قابل توجهی از لحاظ ابتلا نوزاد (به ویژه نوزادان پیش از موعد) به عفونت جدی وجود خواهد داشت.

■ ویروس سرخچه^۱

عفونت‌هایی که توسط این RNA توگاو ویروس ایجاد می‌شوند در غیاب بارداری اهمیت ناچیزی دارند. نام دیگر سرخچه، سرخک آلمانی است. عفونت‌های سه ماهه اول مستقیماً مسئول ایجاد سقط و ناهنجاری‌های مادرزادی شدید هستند. سرایت از طریق ترشحات نازوفارنکس صورت می‌گیرد و میزان انتقال عفونت به افراد مستعد ۸۰٪ است. بیشترین موارد عفونت در اواخر زمستان و در بهار دیده می‌شود (Lambert, ۲۰۱۵).

عفونت سرخچه در مادران معمولاً یک ناخوشی خفیف همراه با تب و بثورات ماکولوپاپولر فراگیر است که از صورت شروع شده و به سمت تنه و اندام‌ها گسترش می‌یابند. با این حال، ۲۵ تا ۵۰ درصد از موارد عفونت، بی‌علامت هستند. سایر

کردند توصیه شود. بسیار مهم است که کلیه کارکنان بیمارستان که مستعد ابتلا به بیماری بوده و امکان مواجهه با بیماران سرخجه‌ای و یا احتمال تماس با افراد باردار را دارند واکسینه شوند. واکسیناسیون سرخجه از یک ماه پیش از بارداری و در طول بارداری نباید انجام شود زیرا واکسن حاوی ویروس زنده ضعیف شده است علی‌رغم اینکه خطرناکی بروز ناهنجاری‌ها در تنوری ۲/۶ درصد است، اما هیچ شواهد قطعی مبنی بر اینکه واکسن سبب بروز ناهنجاری می‌شود وجود ندارد (Swamy, ۲۰۱۵; McLean, ۲۰۱۳). واکسیناسیون MMR اندیکاسیون ختم بارداری نیست.

غربالگری سرولوژیک پره‌ناتال برای سرخجه در تمامی زنان باردار اندیکاسیون دارد. زنانی که مصون نیستند می‌بایست پس از زایمان تحت واکسیناسیون MMR قرار گیرند.

■ ویروس‌های تنفسی

بیش از ۲۰۰ نوع ویروس تنفسی با خصوصیات آنتی‌ژنی مجزا وجود دارند که می‌توانند باعث ایجاد سرماخوردگی، فارنژیت، لارنژیت، برونشیت و پنومونی شوند. رینوویروس، کوروناویروس و آدنوویروس علل اصلی سرماخوردگی هستند. رینوویروس و کوروناویروس، RNA ویروس‌هایی هستند که معمولاً باعث سرماخوردگی خفیف و خود محدود شونده‌ای می‌شوند که علامت مشخصه آن آبریزش بینی، عطسه و احتقان است. آدنوویروس که یک DNA ویروس است به احتمال بیشتر باعث ایجاد سرفه و درگیری مجاری تنفسی تحتانی، از جمله پنومونی می‌شود.

در مورد اثرات تراژوژنی اختلاف نظر وجود دارد. براساس داده‌های موجود در بانک اطلاعاتی ناهنجاری‌های مادرزادی فنلاند در یک مطالعه همگروهی که بر روی ۳۹۳ زن انجام شده مشخص شده است که خطر ایجاد آناسفالی جنین در زنانی که مبتلا به سرماخوردگی می‌شوند ۴-۵ برابر افزایش می‌یابد (Kurppa, ۱۹۹۱). در مطالعه دیگری Shaw و همکارانش (۱۹۹۸) موارد تولد را در کالیفرنیا از سال ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۱ مورد بررسی قرار داده و به این نتیجه رسیدند که بسیاری از بیماری‌های اوایل دوران بارداری می‌توانند خطر بروز نقائص لوله عصبی را اندکی افزایش دهند. اخیراً مطالعات PCR ویروس بر روی مایع آمنیوتیک در ۱۱۹۱ زنی که جهت کاریوتیپ جنین تحت آمنیوسنتز قرار گرفته بودند انجام شد. در ۶/۵ درصد بیماران PCR ویروسی مثبت بود و آدنوویروس شایع‌ترین

در مبتلا به عفونت سرخجه و راش طی ۱۲ هفته اول بارداری ۹۰ درصد موارد جنین دارای عفونت مادرزادی خواهند داشت (Miller, ۱۹۸۲). این میزان در هفته‌های ۱۳ تا ۱۴ بارداری، ۵۴ درصد و در انتهای سه ماهه دوم ۲۵ درصد بود. نقائص مادرزادی در هفته ۲۰ بارداری نادرند. ویژگی‌های سندرم سرخجه مادرزادی که در بررسی‌های پری‌ناتال تشخیص داده می‌شوند عبارتند از نقائص سپتوم قلب، تنگی ریوی، میکروسفالی، لیبروارید، میکروفتالمی، و هیپوتواسپلنومگالی (Yazigi, ۲۰۱۷). سایر ناهنجاری‌ها عبارتند از کری حسی عصبی، عقب افتادگی ذهنی، پوریوری نوزادی، و بیماری استخوان رادیولوست. نوزادانی که با سرخجه مادرزادی متولد می‌شوند ممکن است تا ماه‌ها و ویروس را منتشر کنند. از این رو تماس با آنها می‌تواند برای سایر نوزادان و نیز بزرگسالان مستعد، خطرناک باشد. عوارض تأخیری سندرم سرخجه مادرزادی عبارتند از نوعی پان‌انسفالیت پیشرونده نادر، دیابت شیرین وابسته به انسولین، و اختلالات تیروئید (Sever, ۱۹۸۵; Webster, ۱۹۹۸).

درمان و پیشگیری

هیچگونه درمان اختصاصی برای سرخجه وجود ندارد. توصیه می‌شود تا ۷ روز پس از شروع بثورات از تماس افراد سالم با ترشحات بیمار پیشگیری شود. ایمن‌سازی غیر فعال بعد از مواجهه، از طریق ایمنوگلوبولین پلی‌کلونال اگر طی ۵ روز از مواجهه انجام شود، ممکن است مفید باشد (Young, ۲۰۱۵). به علت ایمن‌سازی، اپیدمی‌های عظیم سرخجه تقریباً دیگر در ایالات متحده دیده نمی‌شود با این حال تا ۱۰٪ از زنان ایالات متحده مستعد ابتلا به این عفونت هستند. موارد بروز منطقه‌ای این بیماری در سال‌های ۱۹۹۰ عمدتاً مربوط به افرادی بود که در خارج از ایالات متحده به دنیا آمده بودند چرا که سرخجه مادرزادی هنوز در کشورهای در حال توسعه رایج است (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری، ۲۰۱۳۴). به منظور ریشه کنی سرخجه و پیشگیری کامل از سندرم سرخجه مادرزادی، رویکرد جامعی برای ایمن‌سازی جمعیت بزرگسال توصیه شده است (Grant, ۲۰۱۵).

تزریق واکسن MMR باید به تمامی زنانی که در سنین باروری قرار داشته و شواهد مصونیت ندارند، در هر زمان که اینگونه افراد به سرویس‌های ارائه خدمات بهداشتی مراجعه

ندارد (Cohen, ۲۰۱۵a). تا نیمی از مادرانی که در دوران بارداری از لحاظ سرولوژی مثبت شده‌اند ممکن است در حین زایمان توسط ترشحات خود عفونت را به نوزادشان انتقال دهند (Modlin, ۱۹۸۸). انتقال از طریق جفت هم گزارش شده است (Ornoy, ۲۰۰۶).

در زنان بارداری که شواهد سرولوژیک عفونت با کوکساکسی ویروس را دارند ممکن است میزان بروز ناهنجاری‌های مادرزادی مختصری افزایش یابد (Brown, ۱۹۷۲). ویرمی کوکساکسی می‌تواند باعث ایجاد هیپاتیت، ضایعات پوستی، میوکاردیت و انسفالومیلیت شود که همگی ممکن است کشنده باشند. شواهدی از افزایش میزان ناهنجاری‌های قلبی، وزن پایین هنگام تولد، نوزادان پیش از موعد و نوزادان کوچک برای سن بارداری وجود دارد (Chen, ۲۰۱۰؛ Koroikova, ۱۹۸۹). انتقال عفونت از مادر به جنین با رسوب گسترده فیبرین اطراف ویلوس و مرگ جنینی همراه بوده است (Yu, ۲۰۱۵). همچنین در موارد نادر ارتباط میان عفونت کوکساکسی ویروسی مادر و دیابت وابسته به انسولین در فرزندان گزارش شده است (Viskari, ۲۰۱۲).

عفونت‌های ناشی از این پولیوویروس، اغلب بسیار مسری و در عین حال نادر بوده و بدون علامت یا خفیف هستند. این ویروس به سیستم عصبی مرکزی علاقمند است و می‌تواند باعث پولیومیلیت فلج کننده شود. (Cohen, ۲۰۱۵a) Siegel (۱۹۵۵) به این نتیجه رسید که زنان باردار علاوه بر اینکه بیشتر مستعد ابتلا به عفونت پولیو هستند میزان مرگومیر بالاتری نیز دارند. این ویروس می‌تواند در دوره پری‌ناتال به جنین منتقل شود، به ویژه اگر مادر در سه ماهه سوم به عفونت دچار شده باشد (Bates, ۱۹۵۵). توصیه می‌شود برای زنان باردار مستعدی که قصد سفر به نواحی اندمیک را داشته و یا در سایر موقعیت‌های پرخطر قرار دارند واکسن غیرفعال پولیو به صورت زیرپوستی تلقیح شود. برای واکسیناسیون فراگیر در دوران بارداری می‌توان از واکسن پولیوی زنده خوراکی و بدون ایجاد هیچگونه عارضه خطرناک بر روی جنین استفاده کرد (Harjulehto, ۱۹۸۹).

■ پاروویروس

پاروویروس B19 انسانی باعث ایجاد اریتم اینفکتیوزوم یا بیماری پنجم می‌شود. ویروس B19 یک DNA ویروس تک

ویروس شناسای شده بود. همچنین ارتباط با محدودیت رشد جنین، هیدرویس غیرایمنی، اختلالات پا/دست و نقائص لوله عصبی دیده شد (Adams, ۲۰۱۲). عفونت آدنوویروسی علت شناخته شده میوکاردیت دوران کودکی است. Towbin (۱۹۹۴) و Forsnes (۱۹۹۸) از آزمون‌های PCR جهت تشخیص آدنوویروس و ارتباط آن با میوکاردیت جنین و هیدرویس غیرایمنی استفاده کردند.

■ هانتاویروس

این RNA ویروس‌ها جزو خانواده بونیوایریده^۱ هستند. مخزن این ویروس‌ها جوندگان هستند و برای انتقال لازم است ویروس‌های موجود در ادرار و مدفوع جوندگان وارد سیستم تنفسی انسان شوند. اساس پیشگیری، کاهش مواجهه با جوندگان آلوده است. ویروس Sin Nombre در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده یک همه‌گیری ایجاد کرد (CDC, ۲۰۱۷b).

هانتاویروس‌ها یک گروه ناهمگون از ویروس‌ها هستند که میزان انتقال آنها از جفت کم و متغیر است. براساس گزارش Howard و همکارانش (۱۹۹۹) سندرم ریوی هانتاویروس می‌تواند باعث مرگ مادر، مرگ نوزاد و زایمان زودرس شود. این پژوهشگران هیچگونه شواهدی مبنی بر انتقال عمودی ویروس Sin Nombre نیافتند.

■ انتروویروس‌ها

این ویروس‌ها یکی از زیرگروه‌های بزرگ RNA پیکورناویروس‌ها هستند که شامل پولیوویروس، کوکساکسی ویروس و اکوویروس می‌شود. این ویروس‌ها به اپی‌تلیوم روده علاقه دارند ولی در عین حال می‌توانند عفونت‌های گسترده مادری، جنینی و نوزادی ایجاد کرده و باعث درگیری سیستم عصبی مرکزی، پوست، قلب و ریه‌ها شوند. اغلب عفونت‌های مادری بدون علامت هستند ولی در عین حال می‌توانند برای جنین - نوزاد کشنده باشند (Tassin, ۲۰۱۴). هیپاتیت A نوعی انتروویروس است که در فصل ۵۵ در موردش صحبت شده است. عفونت با کوکساکسی ویروس‌های A و B معمولاً بدون علامت است. عفونت‌های علامتدار - معمولاً با گروه B - شامل مننژیت آسپتیک، بیماری‌های شبه پولیو، بیماری دست پا دهان، بثورات پوستی، بیماری تنفسی، پلوریت، پریکاردیت و میوکاردیت می‌شوند. هیچ‌گونه درمان یا واکسنی برای این عفونت‌ها وجود

عفونت جنینی

حدوداً در یک سوم مواردی که مادر دچار عفونت پاروویروس است انتقال عمودی عفونت به نوزاد وجود دارد (de Jong, ۲۰۱۱؛ Lamont, ۲۰۱۱b). عفونت نوزاد با سقط، هیدروپس غیرایمنی و مرده‌زایی همراه است (Lassen, ۲۰۱۲؛ Mace, ۲۰۱۴؛ McClure, ۲۰۰۹). براساس مطالعات کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷)، در عفونت پاروویروسی که توسط سرولوژی تأیید شده، میزان از دست رفتن جنین قبل از هفته ۲۰ بارداری، ۸ تا ۱۷ درصد، و بعد از اواسط بارداری، ۲ تا ۶ درصد می‌باشد. در حال حاضر با توجه به داده‌های موجود ارزیابی مادران بدون علامت و جنین‌های مرده از لحاظ عفونت پاروویروس توصیه نمی‌شود.

هیدروپس تنها در حدود ۱ درصد جنین‌های زنان آلوده به پاروویروس رخ می‌دهد (کالج زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۷؛ Pasquini, ۲۰۱۶؛ Puccetti, ۲۰۱۲). در جنین‌هایی که کالبدشکافی شده‌اند شایع‌ترین علت عفونی هیدروپس غیرایمنی، پاروویروس است (Rogers, ۱۹۹۹). در مطالعه‌ای توسط Yaegashi و همکاران (۲۰۰۰)، بیش از ۸۰ درصد موارد هیدروپس در سه ماهه دوم و به صورت میانگین در سن بارداری ۲۲ تا ۲۳ هفته رخ داده بود. حداقل ۸۵٪ از موارد عفونت جنینی در عرض ۱۰ هفته از شروع عفونت مادر ایجاد شده و میانگین این فاصله زمانی ۶-۷ هفته بوده است. طبق برآورد، خطرناک‌ترین بازه زمانی که در آن عفونت مادر می‌تواند منجر به عفونت جنین شود ۱۶-۱۳ هفته‌گی است که همزمان با دوره‌ای است که بیشترین خونسازی کبدی در جنین در حال انجام است.

تشخیص و درمان

الگوریتمی برای تشخیص عفونت پاروویروس در مادر در تصویر ۴-۶ نشان داده شده است. برای تشخیص عفونت مادری عموماً از آزمون‌های سرولوژیکی که به شناسایی آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgG و IgM می‌پردازند استفاده می‌شود (Bonvicini, ۲۰۱۱؛ Brown, ۲۰۱۵). در دوره پیش درآمد بیماری ممکن است بتوان DNA ویروس را به کمک PCR در سرم مادر شناسایی کرد که چند ماه تا چند سال پس از عفونت پایدار باقی می‌ماند. تشخیص عفونت نوزادی با شناسایی DNA ویروس در مایع

شش‌های است که در سلول‌هایی که همانندسازی سریعی دارند، از جمله پیش‌سازهای اریتروبلاست‌ها، همانندسازی می‌کند (Brown, ۲۰۱۵). این حالت می‌تواند منجر به آنمی شود که اثر کشنده اصلی این ویروس است. تنها افرادی که آنتی‌ژن سطحی P را بر روی غشای گلوبوزیدی اریتروسیت‌هایشان دارند مستعد عفونت با این ویروس هستند. در زنان مبتلا به آنمی همولیتیک شدید (مثل بیماری سلول داسی شکل) عفونت با پاروویروس می‌تواند باعث ایجاد بحران آپلاستیک شود.

راه اصلی سرایت پاروویروس روش تنفسی و یا تماس دست با دهان بوده و عفونت در ماه‌های بهار شایع است. در زنانی که بچه‌های مدرسه رو داشته و یا در مراکز مراقبت‌های روزانه کار می‌کنند میزان ابتلا به عفونت در بالاترین حد خود قرار دارد. البته این بالا بودن میزان ابتلا در معلمان مدرسه معمول نیست. ویرمی ۱۴-۴ روز پس از مواجهه رخ می‌دهد. در دوره بزرگسالی تنها ۴۰٪ از زنان مستعد ابتلا به عفونت هستند. میزان مثبت شدن آزمایش سرولوژی به طور سالانه ۱-۲٪ است اما طی اپیزودهای اپیدمی این میزان به بیش از ۱۰٪ می‌رسد (Brown, ۲۰۱۵). میزان بروز حمله ثانویه به ۵۰ درصد می‌رسد.

عفونت مادری

در ۳۰-۲۰٪ از بزرگسالان عفونت بدون علامت است. تب، سردرد و علائم شبه آنفلوانزا ممکن است در چند روز آخر مرحله ویرمی دیده شوند. چند روز بعد بثوراتی به رنگ قرمز روشن به همراه اریترودرمی در صورت ظاهر شده و باعث ایجاد ظاهری شبیه صورت سیلی خورده^۱ می‌شوند. بثورات سپس حالت تورمانند پیدا کرده و به سمت تنه و اندام‌ها گسترش می‌یابند. بزرگسالان اغلب دچار بثورات خفیف‌تری شده و همچنین دچار پلی‌آرتراژی متقارن می‌شوند که به مدت چند هفته باقی می‌ماند. Mayama و همکارانش (۲۰۱۴) زن بارداری را گزارش کردند که عفونت B12 در وی موجب لنفوهایستوسیتوز هموفاگوسیتیک شده بود. هیچگونه شواهدی مبنی بر اینکه عفونت پاروویروس تحت تأثیر بارداری قرار می‌گیرد وجود ندارد. به دنبال بهبودی، آنتی‌بادی IgM ۷ تا ۱۰ روز پس از عفونت تولید می‌شود و به مدت ۳ تا ۴ ماه باقی می‌ماند. چندین روز پس از تولید IgM، آنتی‌بادی IgG در خون قابل شناسایی بوده و تا آخر عمر باقی مانده و باعث ایجاد ایمنی طبیعی می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷).

۱۱ درصد از این کودکان در میانه سنی ۵ سال، اختلال تکامل عصبی داشتند (de Jong, ۲۰۱۲). با این حال Dembinski و همکارانش (۲۰۰۳) هیچ تأخیر تکامل عصبی قابل توجهی را در کودکان دچار انمی جنینی شدید گزارش نکردند.

پیشگیری

در حال حاضر هیچ واکسن تأیید شده‌ای برای پاروویروس B19 وجود ندارد و همچنین شواهدی مبنی بر اینکه درمان ضد ویروسی می‌تواند از عفونت مادر و نوزاد پیشگیری کند در دست نیست. تصمیم‌گیری در مورد خودداری فرد از حضور در محیط‌های کاری پرخطر مسأله پیچیده‌ای بوده و نیازمند ارزیابی خطر مواجهه با ویروس است. زنان باردار باید مطلع باشند که خطر عفونت در مورد تماس‌های معمولی غیرمداوم در حدود ۵٪، در مورد مواجهه‌های کاری زیاد و طولانی مدت (مانند معلمان) ۲۰٪ و در مورد تماس‌های نزدیک و مداوم (مانند تماس‌هایی که در خانه وجود دارد) ۵۰٪ است. لازم نیست کارکنان مراکز مراقبتی روزانه و مدارس را از تماس با کودکان مبتلا برحذر داشت زیرا بیشترین خطر انتقال عفونت قبل از بیماری بالینی است. همچنین نیازی به قرنطینه کردن کودکان مبتلا وجود ندارد.

■ ویروس نیل غربی

این فلاوی RNA ویروس که توسط پشه انتقال می‌یابد یک نوروپاتوژن انسانی است. این بیماری تبدیل به شایع‌ترین علت اسفالت ویروسی منتقله از راه بند پایان در ایالات متحده شده است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۷؛ Krow-Lucal, ۲۰۱۷). عفونت به صورت تپیک در اواخر تابستان و از طریق نیش پشه وارد بدن می‌شود و احتمال انتقال آن به دنبال تزریق خون هم وجود دارد. دوره کمون بیماری ۱۴-۲ روز است و اغلب بیماران بدون علامت بوده و یا علائم خفیفی دارند. کمتر از یک درصد از بزرگسالان دچار مننگوئانسفالیت و یا فلج شل حاد می‌شوند (Granwehr, ۲۰۰۴). تظاهرات بیماری عبارت‌اند از تب، تغییرات وضعیت ذهنی، ضعف عضلانی و کما (Stewart, ۲۰۱۳).

تشخیص براساس علائم بالینی و شناسایی IgG و IgM اختصاصی ویروس نیل غربی در سرم و IgM اختصاصی در مایع

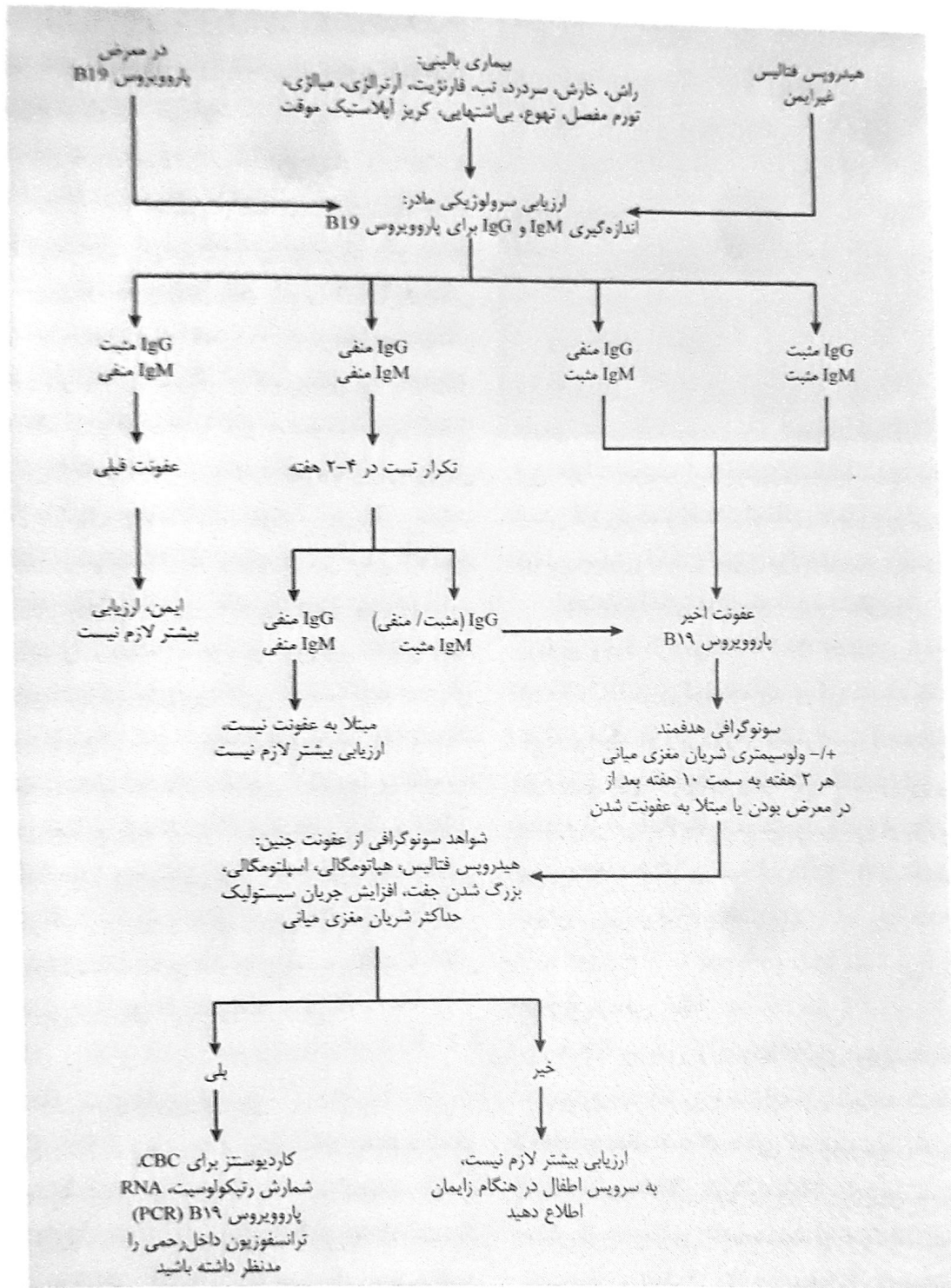
امنوتیک و یا شناسایی IgM علیه پاروویروس در سرم نوزاد (که از طریق کوردوسنتز به دست آمده است) امکان‌پذیر است (de Jong, ۲۰۱۱; Weiffenbach, ۲۰۱۲). میزان بار ویروسی در جنین و یا مادر پیش‌بینی کننده میزان مرگومیر و یا عوارض نوزادی نیست (de Haan, ۲۰۰۷).

اغلب موارد هیدروپس ناشی از پاروویروس طی ۱۰ هفته نخست پس از عفونت ایجاد می‌شوند. بر همین اساس در زنانی که به تازگی دچار عفونت شده‌اند باید هر ۲ هفته یک بار سونوگرافی انجام شود (تصویر ۴-۶۴). برای پیش‌بینی انمی جنین می‌توان از ارزیابی شریان مغزی میانی (MCA) به روش داپلر استفاده کرد (فصل ۱۰ را ببینید). در صورت وجود هیدروپس باید حتماً نمونه خون جنین را به منظور ارزیابی شدت انمی مورد بررسی قرار داد. در صورت وجود میوکاردیت ممکن است انمی‌های نه چندان شدید منجر به ایجاد هیدروپس شوند.

در صورت وجود هیدروپس ممکن است تزریق خون به جنین باعث بهبود پیامدهای بیماری شود که البته این بستگی به سن بارداری نیز دارد (Enders, ۲۰۰۴). در صورت عدم تزریق خون به جنین‌های هیدروپیک، میزان مرگومیر حتی تا ۳۰٪ نیز گزارش شده است. در صورت تزریق خون ۹۴٪ از موارد هیدروپس طی ۱۲-۶ هفته بهبود خواهند یافت و میزان کلی مرگومیر به زیر ۱۰٪ خواهد رسید. اغلب جنین‌ها تنها به یک بار انتقال خون نیاز دارند زیرا همگام با بهبود عفونت، خونسازی جنین نیز احیا می‌شود. ترومبوسیتوپنی جنینی همزمان موجب بدتر شدن پیش‌آگهی می‌شود (Melamed, ۲۰۱۵).

پیش‌آگهی طولانی‌مدت

در مورد پیامدهای درازمدت تکامل سیستم عصبی به دنبال تزریق خون برای درمان انمی ناشی از پاروویروس B19 اختلاف نظر وجود دارد. Nagel و همکارانش (۲۰۰۷) به مطالعه ۲۴ جنین هیدروپیک پرداختند و مشاهده کردند که از میان ۱۶ نوزادی که زنده مانده بودند در ۵ تا ۳۲٪ بین سنین ۶ ماهگی تا ۸ سالگی تکامل سیستم عصبی غیرطبیعی بوده است (Nagel, ۲۰۰۷). این عواقب به شدت انمی و یا اسیدمی نوزاد بستگی نداشت و لذا این پژوهشگران این فرضیه را مطرح کردند که عفونت به خودی خود باعث آسیب مغزی می‌شود. DeJong (۲۰۱۲) پیامدهای طولانی‌مدت تکامل عصبی را در ۲۸ کودک تحت درمان با ترانسفوزیون داخل رحمی مورد بررسی قرار داد.



تصویر ۶۴-۴ الگوریتم ارزیابی و درمان عفونت با پاروویروس B19 انسانی در دوران بارداری.

CBC=Complete Blood Count; IgG=Immunoglobulin G; IgM=Immunoglobulin M; PCR=Polymerase Chain Reaction; RNA=Ribonucleic acid

حمایتی استفاده کرد. راهکار اصلی برای جلوگیری از مواجهه با ویروس در دوران بارداری استفاده از مواد دافع حشرات حاوی

مغزی نخاعی داده می‌شود. هیچگونه درمان ضد ویروسی مؤثری برای بیماری وجود نداشته و تنها می‌توان از درمان‌های

DEET^۱ که در دوران بارداری بی خطر هستند (Wylie, ۲۰۱۶).
پرهیز از مواجهه با آبهای راکد، خارج نشدن از خانه و استفاده از
لباس‌های پوشیده نیز توصیه می‌شود.

عوارض نامطلوب ویرمی و ویروس نیل غربی بر روی بارداری
نامشخص است. مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که رویان در
برابر تزریق ویروس نیل غربی حساس است. در یک مورد،
عفونت جنین انسان توسط ویروس نیل غربی در ۲۷ هفته‌گی
منجر به تولد یک نوزاد ترم شد که دچار کوریورینیت و
لکومالاسی شدید لوب‌های تمپورال و اکسی‌پیتال بود (Alpert,
۲۰۰۳؛ Julander, ۲۰۰۶). O'Leary و همکارانش (۲۰۰۶)
اطلاعات بیمارانی را که در مرکز ثبت موارد عفونت با ویروس نیل
غربی در دوران بارداری وجود داشتند مورد بررسی قرار دادند.
تعداد زنان مبتلا به عفونت ۷۷ نفر بود که در این میان ۷۲ مورد
تولد زنده، ۴ مورد سقط و ۲ مورد سقط انتخابی ثبت شده بود.
میزان تولدهای پیش از موعد ۶٪ بود. از میان این ۷۲ نوزاد تنها
۳ نوزاد دچار عفونت با ویروس نیل غربی بودند، اگر چه به طور
قطع ثابت نشده بود که این نوزادان عفونت را به صورت
مادرزادی کسب کرده‌اند. احتمال همراهی ۳ ناهنجاری عمده با
عفونت ویروسی مطرح بوده است که هیچکدام به‌طور قطعی
ثابت نشدند. Pridjian و همکاران (۲۰۱۶) با بررسی داده‌های
حاصل از مرکز ثبت ویروس نیل غربی در مرکز کنترل و
پیشگیری از بیماری‌ها به نتایج مشابهی دست یافتند. انتقال
ویروس نیل غربی از طریق شیردهی نادر است.

■ عفونت‌های کروناویروسی

کرونا ویروس‌ها، RNA ویروس‌های تک‌رشته‌ای هستند که در
دنیا شایع‌اند ارتباط دارند. در سال ۲۰۰۲، یک گونه به ویژه
کشنده کروناویروس به نام سندرم تنفسی حاد شدید
(SARS-CoV) برای اولین بار در کشور چین دیده شد. این
ویروس به سرعت در آسیا، اروپا و آمریکای شمالی و جنوبی
گسترش پیدا کرد. نرخ مرگ - موردی در جمعیت غیرباردار به ۱۰
درصد و در زنان باردار به ۲۵ درصد رسید (Lam, ۲۰۰۴؛ Wong,
۲۰۰۴). علی‌رغم اینکه هیچ مورد تأیید شده‌ای از این بیماری از
سال ۲۰۰۴ تاکنون دیده نشده است، اما مرکز کنترل و پیشگیری
از بیماری‌ها (۲۰۱۳b)، SARS-CoV را به عنوان «عامل
انتخابی» که می‌تواند تهدید قابل توجهی برای سلامت و ایمنی
مردم باشد معرفی می‌کند.

کرونا ویروس جدید دیگری که انسان‌ها را در سال ۲۰۱۲ در
خاورمیانه با نرخ مرگ - مورد بالایی آلوده کرد سندرم تنفسی
خاورمیانه ناشی از کرونا ویروس (MERS-CoV) بود (Arabi,
۲۰۱۷). با این که تجارب ما در مورد MERS-CoV در بارداری
اندک است، اما گزارش شده است که این عفونت می‌تواند موجب
مرگ مادری و پری‌ناتال شود (Assiri, ۲۰۱۶).

■ ویروس ایبولا

ویروس ایبولا که عضوی از خانواده RNA فیلوویریده است، از
طریق تماس مستقیم فرد به فرد منتقل می‌شود (Kuhn, ۲۰۱۵).
این عفونت موجب تب خونریزی‌دهنده شدید به همراه سرکوب
ایمنی قابل توجه و اختلال انعقادی داخل عروقی منتشر می‌شود.
درمان حمایتی است و میزان مرگ‌ومیر به ۵۰ درصد می‌رسد.
اطلاعات اندکی در رابطه با عفونت ویروسی ایبولا در طول
بارداری وجود دارد (Beigi, ۲۰۱۷؛ Money, ۲۰۱۵؛ Oduyebo,
۲۰۱۵). CDC این گونه جمع‌بندی کرده است که احتمال بیماری
شدید و مرگ در زنان باردار بیشتر است (Jamieson, ۲۰۱۴). با
این حال، هیچ شواهدی وجود ندارد که زنان باردار، استعداد
بیشتری برای ابتلا به عفونت ویروسی ایبولا داشته باشند.
Muehlenbachs و همکاران (۲۰۱۷) در گزارش عفونت
تروفوبلاستی را شرح دادند.

■ ویروس زیکا

این RNA ویروس از خانواده فلاوی ویریده، اخیراً به عنوان
مهم‌ترین ترانژن منتقله از راه پشه شناخته شده است
(Rasmussen, ۲۰۱۶). با این که ویروس زیکا عمدتاً از طریق
گزش حشره منتقل می‌شود، انتقال جنسی نیز متحمل است و
ممکن است ویروس تا ماه‌ها بعد از عفونت حاد، در مایعات بدن
یافت شود (Hills, ۲۰۱۶؛ Jorguet, ۲۰۱۷؛ Paz-Bailey, ۲۰۱۷).

■ عفونت مادری - جنینی

همانند اپیدمی سرخچه در سال ۱۹۶۰، زیکاویروس در
بزرگسالان ممکن است بی‌علامت باشد یا علائم خفیف بثورات،
تب، سردرد، درد مفصلی، و کنژنکویت را به وجود بیاورد که چند
روز طول می‌کشد. این ویروس معمولاً حول‌وحوش زمان شروع

Moore, ۲۰۱۷؛ Soares de Oliveira-Szejnfeld, ۲۰۱۶). یافته‌های سونوگرافیک جنین مبتلا به زیکا در تصویر ۵-۶۴ نمایش داده شده است.

تشخیص و درمان

تشخیص این عفونت در زنان باردار از طریق شناسایی RNA ویروس زیکا در خون یا ادرار یا از طریق بررسی سرولوژیک گذاشته می‌شود. شناسایی RNA ویروس زیکا از طریق PCR عفونت را تأیید می‌کند. ارزیابی‌های سرولوژیک آنتی‌بادی‌های IgM زیکا ممکن است با سایر فلاوی ویروس‌ها واکنش متقاطع داشته باشد. بنابراین در صورت مثبت بودن نتیجه ارزیابی، بررسی دیگری شامل آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده خاص ویروس انجام می‌شود (Oduyebo, ۲۰۱۷). در زنان باردار علامتدار و زنان بارداری که بدون علامت هستند اما با خطر مواجهه مداوم رو به رو هستند، تفسیر و توصیه‌های آزمون‌ها متفاوت است. افراد پر خطر عبارتند از افرادی که در منطقه‌ای زندگی می‌کند که انتقال فعال محلی وجود دارد یا به این نوع مناطق سفر می‌کنند. برنامه‌های غربالگری در مقیاس بزرگ برای شناسایی زنانی که از نظر عفونت زیکا مرتبط با مسافرت پر خطر هستند، تعریف شده‌اند (Adhikari, ۲۰۱۷).

در حال حاضر هیچ واکسن یا درمان خاصی برای عفونت زیکا در دسترس نمی‌باشد، اما واکسن‌های منتخب متعددی در حال ایجاد هستند (Beigi, ۲۰۱۷؛ سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۱۷). اقدامات پیش‌گیرانه عبارتند از توری محافظ و اسپری حشرات برای کنترل عامل انتقال حشرات و خودداری از تماس جنسی با افرادی که اخیراً در معرض بوده‌اند. CDC یک خط تماس تلفنی و سیستم ثبت بارداری زیکای ایالات متحده ZikaPregnancy@cdc.gov را برای پزشکانی که نگرانی از بابت درمان زنانی که با عفونت زیکا مواجهه داشتند یا مبتلا شده‌اند، دارند فراهم کرده است.

عفونت‌های باکتریایی

■ استرپتوکوک گروه A

عفونت‌های ناشی از استرپتوکوک پیورن در زنان باردار اهمیت



تصویر ۵-۶۴ نمای سونوگرافیک عرضی جمجمه یک جنین مبتلا به عفونت مادرزادی زیکا. یافته‌های نمایش داده شده عبارتند از کورتکس مغزی، افزایش فضای خارج محوری (E)، گسادی بطن‌ها (F و T)، و نبود تو رفتگی تیغه پلوسیدوم^۱.

علامت در خون قابل شناسایی است و ممکن است در زنان باردار، روزها تا ماه‌ها باقی بماند (Driggers, ۲۰۱۶؛ Meaney-Delman, ۲۰۱۶). آنتی‌بادی‌های IgM موجود در سرم معمولاً در دو هفته اول بعد از شروع علامت قابل شناسایی شده و میانه ماندگاری آن، ۴ ماه است (Oduyebo, ۲۰۱۷). به صورت نادر، ممکن است بعد از عفونت، سندرم گیلن باره ایجاد شود (da Silva, ۲۰۱۷؛ Parra, ۲۰۱۶).

بدون توجه به علامتدار بودن یا نبودن مادر، ممکن است جنین دچار عفونت شدید شود. Honein و همکاران (۲۰۱۷) میزان کلی عفونت جنین را ۶ درصد گزارش کردند. در گزارشی از ۱۳۴ زن با نتایج RT-PCR مثبت، میزان مرگ‌ومیر جنینی، ۷ درصد گزارش شد (Brasil, ۲۰۱۶). در میان تولدهای زنده، میزان نقایص تولد جنینی از ۵ درصد (در میان زنانی که عفونت زیکا در ایشان محتمل بود) تا ۱۵ درصد (در میان زنان بارداری که عفونتشان در سه ماهه اول توسط بررسی آزمایشگاهی تأیید شده بود) متغیر بود (Reynolds, ۲۰۱۷). در جنین‌هایی که بیشترین شدت ابتلا را داشتند، سندرم زیکای مادرزادی گزارش شد که شامل کوچکی سر، لیسن سفالی، بزرگی بطن‌ها، کلسیفیکاسیون‌های داخل جمجمه‌ای، ناهنجاری‌های چشمی، و در هم کشیدگی^۲های مادرزادی می‌باشد (Honein, ۲۰۱۷).

1- Cavum septum pellucidum

2- contracture

عفونت‌های جنینی و نوزادی دخیل است (Randis, ۲۰۱۴). GBS همچنین می‌تواند باعث ایجاد باکتریوری، پیلونفریت، استئومیلیت، ماستیت پس از زایمان و عفونت‌های دوران نفاس در مادر شود. این عفونت علت عفونی اصلی موربیدیت و مورتالیت نوزادان در ایالات متحده است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۰؛ Schrag, ۲۰۱۶).

از آنجایی که سپسیس نوزادی عواقب وخیمی داشته و روش‌های مؤثری برای پیشگیری از آن در دسترس است، توجه زیادی به آن شده است. عفونتی که طی کمتر از ۷ روز پس از تولد ایجاد شود بیماری زودرس^۲ نامیده می‌شود و در ۰/۲۱ به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده رخ می‌دهد (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۵). بسیاری از پژوهشگران این بازه زمانی را کمتر از ۷۲ ساعت پس از تولد در نظر می‌گیرند. زیرا کسب عفونت طی این زمان با احتمال بیشتری ناشی از انتقال در حین زایمان است (Stoll, ۲۰۱۱). ما و تعدادی دیگر از پژوهشگران همچنین با تعدادی مرده‌زایی غیرمنتظره در حین زایمان مواجه شده‌ایم که ناشی از عفونت GBS بوده‌اند (Nan, ۲۰۱۵). Tudela و همکارانش (۲۰۱۲) گزارش کردند که نوزادان با عفونت GBS زودرس اغلب شواهد بالینی از عفونت جنینی در حین وضع حمل یا در زایمان نشان می‌دهند.

در بسیاری از نوزادان سیتی سمی باعث ایجاد علائم جدی (شامل دیسترس تنفسی، آپنه و افت فشارخون) می‌شود که طی ۱۲-۶ ساعت از تولد ایجاد می‌شوند. بنابراین از همان ابتدا باید عفونت نوزادی را از سندرم دیسترس تنفسی (که ناشی از تولید ناکافی سورفاکتانت در نوزادان پیش از موعد است [فصل ۳۴]) افتراق داد. میزان مرگ‌ومیر در بیماری زودرس کاهش یافته و به ۴٪ رسیده است و نوزادان پیش از موعد بیشتر گرفتار این بیماری می‌شوند.

بیماری دیررس^۳ ناشی از GBS در ۰/۳۲ به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده رخ می‌دهد و معمولاً به صورت مننژیتی است که طی ۱ هفته تا ۳ ماه پس از تولد ایجاد می‌شود (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۵). میزان مرگ‌ومیر در بیماری دیررس کمتر از بیماری زودرس بود و با این حال همچنان قابل توجه است. متأسفانه زنده ماندن نوزادانی که هم به بیماری زودرس و هم به بیماری دیررس مبتلا شده‌اند ناشایع نیست و لذا

دارند. این ارگانیسم شایع‌ترین علت باکتریایی فارنژیت حاد بوده و با تعدادی از عفونت‌های سیستمیک و پوستی همراهی دارد. استرپتوکوک پیورن چندین سم که مسئول بروز سمیت موضعی و سیستمیک مرتبط با این ارگانیسم هستند. گونه‌های پیورن مولد اگزوتوکسین معمولاً با بیماری ارتباط دارند (Shinar, ۲۰۱۶؛ Wessels, ۲۰۱۵). در اکثر موارد، فارنژیت استرپتوکوکی، مخملک و باد سرخ تهدیدکننده حیات نیستند. درمان که به طور معمول با پنی‌سیلین صورت می‌گیرد در زنان باردار و غیرباردار مشابه است.

استرپتوکوک پیورن در ایالات متحده ندرتاً سبب بروز عفونت در دوران نفاس می‌شود. با این حال، این باکتری شایع‌ترین علت عفونت شدید و مرگ مادران پس از زایمان در دنياست و میزان بروز این عفونت‌ها در حال افزایش است (Deutscher, ۲۰۱۱؛ Hamilton, ۲۰۱۳؛ Wessels, ۲۰۱۵). عفونت‌های دوران نفاس به تفصیل در فصل ۳۷ بحث شده‌اند. در اوایل دهه ۱۹۹۰، افزایش سندرم شوک توکسیک استرپتوکوکی که به صورت افت فشارخون، تب و شواهد نارسایی چندانرگانی همراه با باکتری می‌دیده شد (Shinar, ۲۰۱۶). نرخ کشندگی موردی به ۳۰٪ می‌رسد و تشخیص زودرس میزان مرگ‌ومیر و موربیدیت را کاهش می‌دهد. درمان شامل کلیندامایسین یا پنی‌سیلین و اغلب دبریدمان جراحی است (فصل ۴۷). در حال حاضر هیچ واکسنی علیه استرپتوکوک گروه A به طور تجاری در دسترس نیست.

■ استرپتوکوک گروه B (GBS)

استرپتوکوک آگالاکتیه یک ارگانیسم گروه B است که در ۱۰ تا ۲۵ درصد زنان باردار مجاری گوارشی و ادراری تناسلی را آلوده می‌کند (Kwatra, ۲۰۱۶). در طول دوران بارداری GBS ممکن است به صورت گذرا، متناوب و یا مزمن در بیمار یافت شود. به احتمال زیاد این ارگانیسم همواره در بیمار وجود دارد و تنها نتیجه کشت همواره یکسان نیست.

عفونت مادری و پری‌ناتال

طیف عفونت مادری و نوزادی از کولونیزاسیون بدون علامت تا سیتی سمی متغیر است. استرپتوکوک آگالاکتیه در ایجاد عواقب نامطلوب بارداری از قبیل زایمان پیش از موعد، پارگی پیش از موعد پرده‌ها، کوریوآمینیوت بالینی و بدون علامت و

1- Group B Streptococcus 2- Early-onset disease
3- Late-onset disease

بی‌نوزادان می‌توانند دچار عواقب عصبی و خیمی شوند.

پروفیلاکسی عفونت‌های پری‌ناتال

عفونت‌های نوزادی گروه B از دهه ۱۹۷۰ شروع به ظاهر شدن کردند و از آنجایی که در آن زمان پروفیلاکسی دارویی در حین زایمان به طرز گسترده مورد استفاده نبود میزان مرگ‌ومیر ناشی از سپسیس زودرس بین ۲ تا ۳ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده متغیر بود. در سال ۲۰۱۰، این پیامدها منجر به تدوین سیاستی شد که در آن غربالگری برای GBS رکتوواژینال باید برای تمام زنان باردار در سن ۳۷-۳۵ هفتگی انجام شده و در زنانی که به عنوان ناقل شناخته می‌شوند پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در حین زایمان انجام شود. به دنبال پیروی از این دستورالعمل میزان بروز سپسیس نوزادی ناشی از GBS تا سال ۲۰۱۲ کاهش یافت و به ۰/۲۴ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده رسید (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۳a). آنها معیارهای تشخیص آزمایشگاهی GBS را گسترده‌تر کردند، الگوریتم‌های غربالگری و کمپروفیلاکسی داخل رحمی در زنانی که دچار پارگی زودرس پرده‌ها، زایمان پیش از موعد یا حساسیت به پنی‌سیلین شدند را به روزرسانی کردند و دوز جدید کمپروفیلاکسی یا پنی‌سیلین G را توصیف نمودند. با توجه به این تغییرات، بروز سپسیس نوزادی با شروع زودرس GBS در سال ۲۰۱۵ به ۰/۲۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده کاهش یافته است (مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۵).

بنابراین، طی سه دهه اخیر استراتژی‌های مختلفی برای پیشگیری از ابتلای پری‌ناتال به عفونت‌های GBS پیشنهاد شده است. این استراتژی‌ها در کارآزمایی‌های تصادفی با یکدیگر مقایسه نشده‌اند و همان‌طور که در ادامه بحث می‌شوند یا مبتنی برگشت یا مبتنی بر خطر هستند (Ohlsson, ۲۰۱۴). این روش‌ها در ایالات متحده به کار گرفته شده‌اند، اما در بعضی از کشورهای اروپایی از این دستورالعمل‌ها استفاده نمی‌شود (Di Renzo, ۲۰۱۵).

پیشگیری مبتنی بر کشت. دستورالعمل‌های مربوط به GBS مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در سال ۲۰۱۰، رویکرد مبتنی بر کشت که در تصویر ۶-۶۴ نشان داده شده است را توصیه می‌کند. این پروتکل توسط کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶e) نیز به کار گرفته شده است. این رویکرد

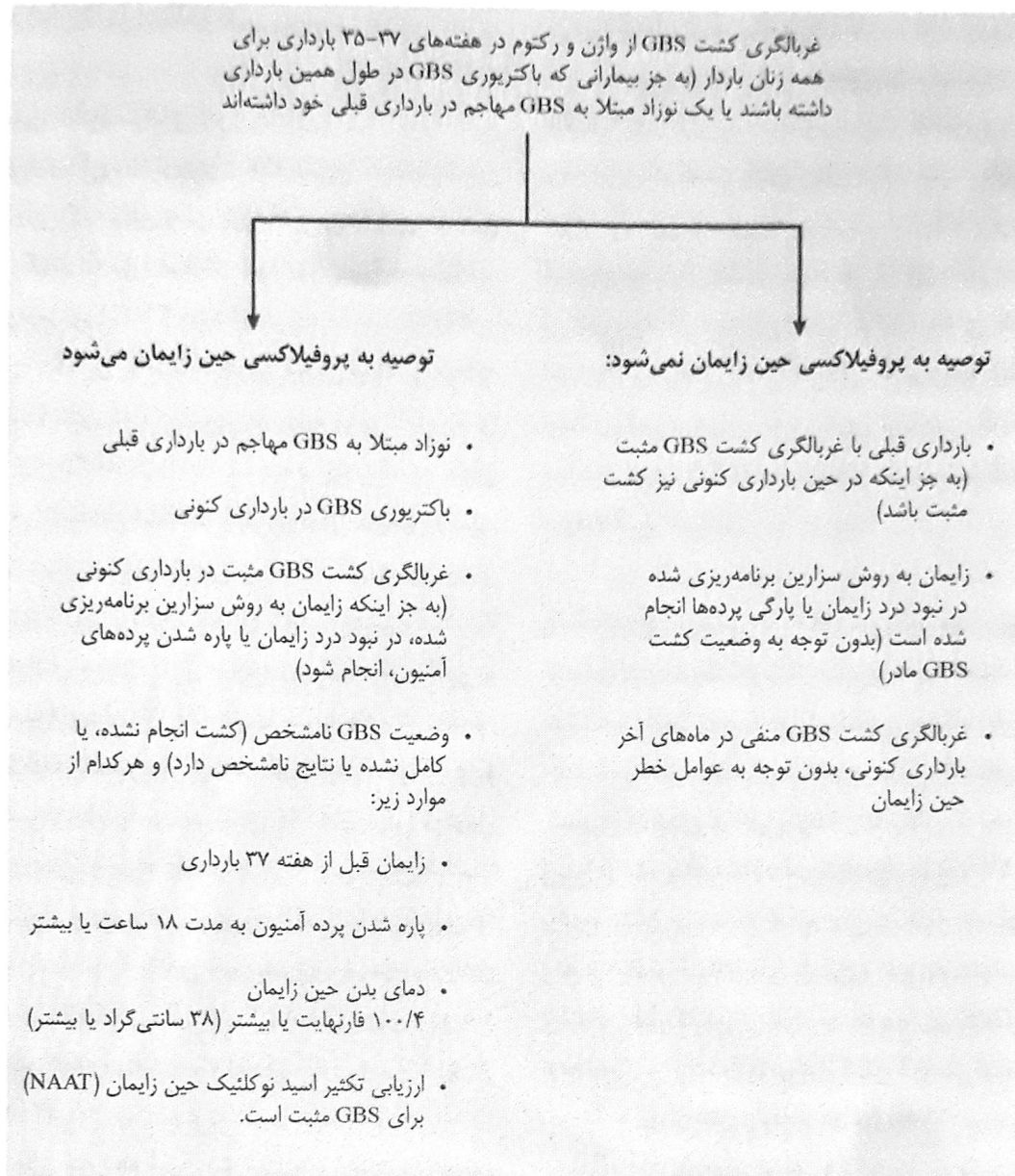
جهت شناسایی زنانی که می‌بایست در طول زایمان پروفیلاکسی ضد میکروبی دریافت کنند طراحی شده است. زنان در هفته‌های ۳۵ تا ۳۷ بارداری از نظر کلونی‌زاسیون GBS غربالگری می‌شوند و به زنانی که کشت رکتوواژینال GBS مثبت دارند داروهای ضد میکروبی حین زایمان تجویز می‌شود. استفاده از مایع غنی‌کننده انتخابی به دنبال کشت، تشخیص را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، روش‌های سریع‌تری نظیر پروب‌های DNA و تقویت اسیدنوکلیک (NAATs) در حال تکوین‌اند (Helali, ۲۰۱۲). ابتلای فرزند قبلی به بیماری تهاجمی GBS و تشخیص باکتریوری GBS در بارداری اخیر نیز اندیکاسیون‌های پروفیلاکسی هستند.

پیشگیری مبتنی بر خطر. رویکرد مبتنی بر خطر در زنانی که در لیبر هستند و نتایج مربوط به کشت GBS در آنها نامشخص است توصیه می‌گردد. این رویکرد به عنوان عوامل خطر مرتبط با انتقال GBS در طول زایمان بستگی دارد. کمپروفیلاکسی در طول زایمان به زنانی که هر یک از شرایط زیر را داشته باشند داده می‌شود: زایمان >۳۷ هفته، پارگی پرده‌ها ≤ 18 ساعت، یا دمای بدن در طول زایمان $F \leq 100.4$ ($\leq 38^{\circ}C$). زنانی که طی بارداری اخیر به عفونت GBS مبتلا شدند و زنانی که نوزاد قبلی آنها به بیماری GBS زودرس مبتلا بوده است نیز تحت کمپروفیلاکسی قرار می‌گیرند.

ما در بیمارستان پارکلند در سال ۱۹۹۵ و پیش از تکوین دستورالعمل‌های مورد توافق همگان، از رویکرد مبتنی بر خطر جهت درمان زنان پرخطر در طول زایمان استفاده می‌کردیم. علاوه بر این، در کلیه نوزادان ترمی که تحت پروفیلاکسی حین زایمان قرار نگرفته بودند، پنی‌سیلین G آبی ۵۰/۰۰۰ تا ۶۰/۰۰۰ واحد به صورت داخل عضلانی در اتاق زایمان تجویز می‌شد. نرخ بروز عفونت GBS زودرس به ۰/۴۶-۰/۴ به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده کاهش یافت (Stafford, ۲۰۱۲; Wendel, ۲۰۰۲). سپسیس زودرس غیر GBS از ۰/۶۶ به ۰/۲۴ به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده کاهش یافت (Stafford, ۲۰۱۲). بنابراین، نتایج این رویکرد مشابه نتایج گزارش شده توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (۲۰۱۰) برای پیشگیری بر پایه کشت است.

واکسن GBS

کنسائتره‌های آنتی‌بادی کپسولی خاص سروتیپ به صورت بالینی



تصویر ۶-۶۴ اندیکاسیون‌های پروفیلاکسی حین زایمان برای جلوگیری از بیماری GBS در دوره پری‌ناتال طبق راهکارهای غربالگری جهانی مبتنی بر کشت از واژن و رکتوم بین هفته‌های ۳۷-۳۵ بارداری (برگرفته از مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۰۲ d).

اول پروفیلاکسی است و آمپی‌سیلین داروی جایگزین مورد قبولی است (جدول ۳-۶۴). در زنانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند و هیچ سابقه‌ای از آنافیلاکسی ندارند، سفازولین تجویز می‌شود (Briody, ۲۰۱۶). در افرادی که در معرض خطر بالای آنافیلاکسی قرار دارند، می‌بایست آزمون حساسیت ضد میکروبی انجام شود تا مقاومت به کلیندامایسین رد شود. در ایزوله‌های حساس به کلیندامایسین اما مقاوم به اریترومایسین می‌بایست تست D-zone انجام شود تا وجود مقاومت قابل القای

با بیماری GBS نوزادی در ارتباط است. واکسن‌های تولیدکننده آنتی‌بادی مورد بررسی قرار گرفته‌اند اما هیچ یک در بالین در دسترس نمی‌باشند (Donders, ۲۰۱۶؛ Kobayashi, ۲۰۱۶؛ Madhi, ۲۰۱۶).

پروفیلاکسی ضد میکروبی حین زایمان

انجام پروفیلاکسی ≤ 4 ساعت پیش از زایمان بسیار مؤثر است (Fairlie, ۲۰۱۳). فارغ از روش غربالگری، پنی‌سیلین داروی خط

جدول ۳-۶۴. رژیم‌های پروبیلاکسی ضد میکروبی حین زایمان برای بیماری GBS پری‌ناتال

| درمان | رژیم توصیه شده | جایگزین |
|---|---|---------|
| پنی‌سیلین G با دوز اولیه ۵ میلیون واحد به صورت داخل وریدی و سپس ۲/۵ تا ۳ میلیون واحد به صورت داخل وریدی هر ۴ ساعت تا هنگام زایمان | | |
| آمپی‌سیلین با دوز اولیه ۲ گرم به صورت داخل وریدی و سپس ۱ گرم داخل وریدی هر ۴ ساعت و یا ۲ گرم هر ۶ ساعت تا هنگام زایمان | | |
| سفازولین با دوز اولیه ۲ گرم به صورت داخل وریدی و سپس ۱ گرم داخل وریدی هر ۸ ساعت تا هنگام زایمان | در صورت حساسیت به پنی‌سیلین اگر خطر آنافیلاکسی زیاد نباشد | |
| کلیندامایسین ۹۰۰ میلی‌گرم داخل وریدی هر ۸ ساعت تا هنگام زایمان | اگر خطر آنافیلاکسی زیاد باشد و GBS حساس به کلیندامایسین باشد | |
| وانکومایسین ۱ گرم داخل وریدی هر ۱۲ ساعت تا هنگام زایمان | اگر خطر آنافیلاکسی زیاد باشد و GBS مقاوم به کلیندامایسین بوده و یا حساسیت آن مشخص نباشد | |
| | GBS = استرپتوکوک گروه B. | |
| | برگرفته از مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (۲۰۱۰). | |

درصد غیرحامل هستند (Gorwitz, ۲۰۰۸). کلونیزاسیون بزرگ‌ترین عامل خطر عفونت محسوب می‌شود (Marzec, ۲۰۱۶؛ Sheffield, ۲۰۱۳). استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) تنها در ۲ درصد از مردم کلونیزه می‌شود، اما بار بزرگی بر سلامت محسوب می‌شود (Gorwitz, ۲۰۰۸). عفونت‌های MRSA در مقایسه با عفونت‌های استاف اورئوس حساس به متی‌سیلین (MSSA)، هزینه‌های بیشتر و نرخ مرگومیر بیشتری دارند (Beigi, ۲۰۰۹؛ Butterly, ۲۰۱۰).

MRSA کسب شده از جامعه (CA-MRSA) هنگامی تشخیص داده می‌شود که در یک بیمار سرپایی یا طی ۴۸ ساعت اول بستری در بیماری که ریسک فاکتور معمول را ندارد شناسایی شود. این ریسک فاکتورها عبارتند از ابتلا به عفونت MRSA در گذشته، بستری، دیالیز یا جراحی طی یک سال گذشته و کاترها یا ابزارهایی که درون بدن جای‌گذاری می‌شوند (Dantes, ۲۰۱۳). عفونت‌های MRSA مرتبط با مراکز بهداشتی (HA-MRSA)، بیمارستانی هستند. اکثر موارد MRSA در زنان باردار، CA-MRSA هستند.

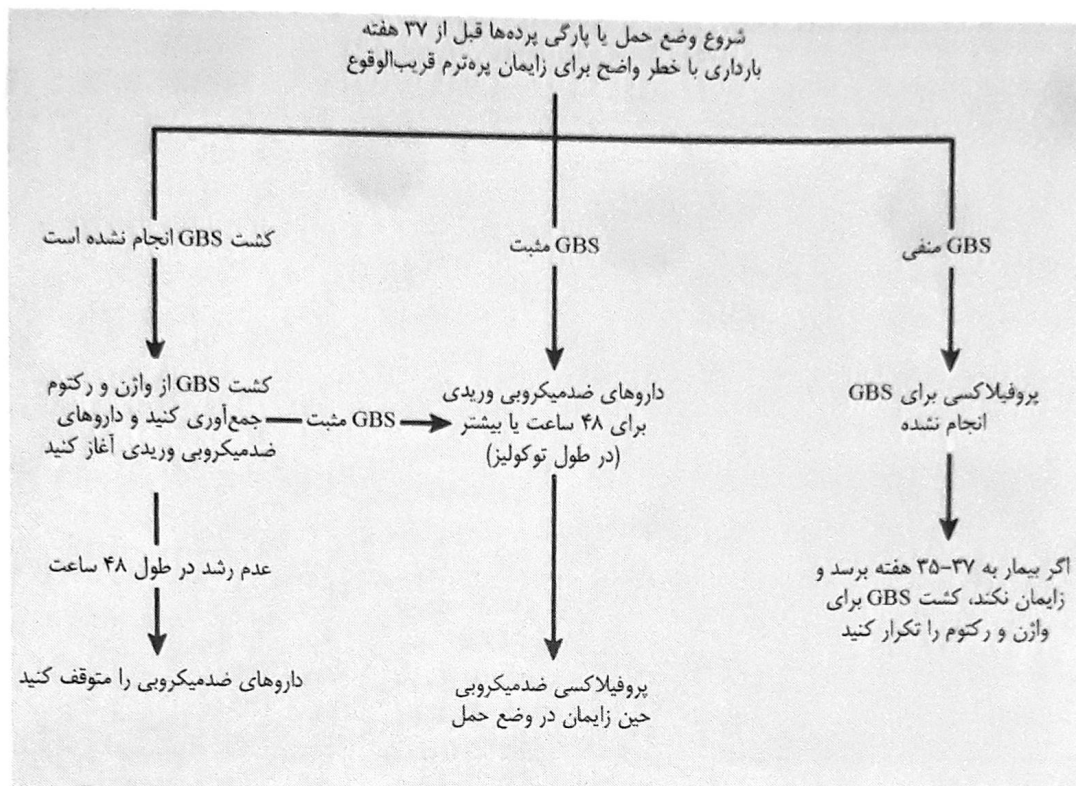
کلیندامایسین بررسی شود. در صورتی که مقاومت به کلیندامایسین تأیید شود، می‌بایست از وانکومایسین استفاده کرد. از اریترومایسین در بیماران دارای آلرژی نسبت به پنی‌سیلین استفاده نمی‌شود.

توصیه‌های بیشتر در رابطه با برخورد با زایمان پیش از موعد، زایمان پیش از موعد تهدید شده یا پارگی زودرس و پیش از موعد پرده‌ها در تصویر ۷-۶۴ نشان داده شده‌اند. زنانی که پیش از شروع لیبر و در حالی که پرده‌ها سالم هستند تحت زایمان سزارین قرار می‌گیرند، فارغ از وضعیت کلونیزاسیون GBS یا سن بارداری نیازی به کمپروبیلاکسی GBS در طول زایمان ندارند.

■ استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)^۱

استافیلوکوک اورئوس یک ارگانیسم پیوژنیک گرم مثبت است که آلوده‌کننده‌ترین ارگانیسم در گونه استافیلوکوک به حساب می‌آید. این باکتری عمدتاً در سوراخ‌های بینی، پوست، بافت‌های تناسلی و اوروفارنکس کلونیزه می‌شود. تقریباً ۲۰ درصد افراد طبیعی حاملین پایدار، ۳۰ تا ۶۰ درصد حاملین متناوب و ۲۰ تا ۵۰

1. Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus



تصویر ۶۴-۷ نمونه‌ای الگوریتم پروبیلاکسی در زنانی که دچار بیماری ناشی از استریتوکوک‌های گروه B (GBS) بوده و در معرض خطر زایمان پیش از موعد هستند. این الگوریتم تنها روش برخورد با بیماران نبوده و می‌توان با توجه به شرایط فردی بیمار و یا ترجیحات مؤسسه‌ای که درمان در آن انجام می‌شود تغییراتی در آن اعمال کرد (برگرفته از مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۶a)

(Jimenez-Trugue, ۲۰۱۲, Pinter, ۲۰۰۹).

MRSA و بارداری

کلونیزاسیون آنوداژینال با استاف اورئوس در ۱۰ تا ۲۵ درصد زنان باردار دیده می‌شود (Top, ۲۰۱۰). MRSA در ۰/۵ تا ۳/۵ درصد از این زنان جدا شده است. عفونت‌های پوست و بافت نرم شایع‌ترین تظاهر MRSA در زنان باردار هستند (تصویر ۸-۶۴). ماستیت و آبسه‌های بارداری در یک چهارم از موارد MRSA در طول بارداری گزارش شده است (Laibl, ۲۰۰۵; Lee, ۲۰۱۰). آبسه‌های پرینه، عفونت‌های زخم در محل‌هایی نظیر برش‌های شکمی و اپیزیوتومی و کوریوآمینیوت نیز با MRSA ارتباط دارند (Pimentel, ۲۰۰۹; Thurman, ۲۰۰۸). در نهایت، استئومیلیت نیز گزارش شده است (Nguyen, ۲۰۱۵; Tanamai, ۲۰۱۶).

درمان

جامعه بیماری‌های عفونی آمریکا دستورالعمل‌هایی را برای درمان عفونت‌های MRSA منتشر کرده است (Liu, ۲۰۱۱). عفونت‌های سطحی و بدون عارضه از طریق درناژ و مراقبت‌های موضعی از زخم درمان می‌شوند. با این که در گذشته بر درمان آنتی‌بیوتیکی تأکید نشده بود، شواهد اخیر حاکی از آن است که درمان آنتی‌بیوتیکی علاوه بر برش و درناژ آبسه‌های کوچک‌تر مفید واقع شده است (Daum, ۲۰۱۵; Forcade, ۲۰۱۲). عفونت‌های سطحی شدید به ویژه در افرادی که به مراقبت‌های موضعی پاسخ نمی‌دهند یا در افرادی که به بیماری‌های داخلی هم‌زمان مبتلا هستند می‌بایست توسط آنتی‌بیوتیک‌های مناسب MRSA درمان شوند. سلولیت چرکی می‌بایست به صورت تجربی از نظر CA-MRSA درمان شود، تا زمانی که نتایج کشت آماده شوند.

افزایش عفونت‌های CA-MRSA در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و بخش نوزادان گزارش شده است. در این موارد، عفونت اغلب با عفونت‌های پوستی MRSA در مادر و کارکنان بهداشت و شیر آلوده مادر ارتباط دارد. انتقال عمودی نادر است

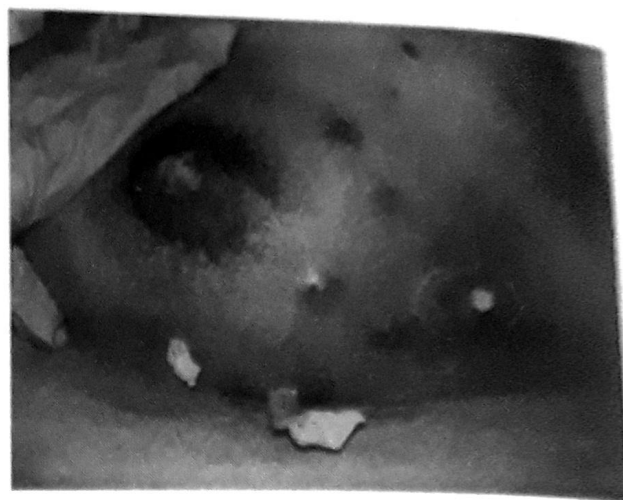
شده از طریق کشت در طول بارداری دارند، ما اغلب یک دوز منفرد وانکومايسين به پروفیلاکسی روتین حول و حوش جراحی با β -لاکتام برای زایمان سزارین و پارگی‌های درجه ۴ پرینه اضافه می‌کنیم. شیردهی از پستان در این زنان ممنوع نیست، اما توصیه می‌شود بهداشت رعایت شود و به خراش‌های کوچک پوستی نیز دقت شود.

■ لیستریوز

لیستریا مونوسیتوزن یکی از علل ناشایع سپسیس نوزادی است که در عین حال احتمالاً تعداد موارد تشخیص داده شده آن کمتر از موارد واقعی آن است (Kylat, ۲۰۱۶). این باسیل گرم مثبت غیراجباری داخل سلولی را می‌توان از مدفوع ۵-۱٪ از بزرگسالان جدا کرد. تصور می‌شود تمام موارد لیستریوز بر اثر انتقال غذایی ایجاد شده‌اند. موارد همه‌گیری منطقه‌ای این بیماری می‌تواند در اثر مصرف سبزیجات خام، سالاد کلم، شراب سیب، صیفی‌جات، شیر، پنیر تازه مکزیکی، ماهی دودی و غذاهای فرآوری شده مثل پاته، خُمص، سوسیس آلمانی و گوشت‌های برش داده شده آماده ایجاد شود (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۳c). عفونت‌های لیستریایی در افراد خیلی پیر یا خیلی جوان، زنان باردار و بیماران دچار نقص ایمنی شایع‌ترند. تخمین زده می‌شود که بروز این عفونت‌ها در بارداری تا ۱۰۰ برابر بیشتر از جمعیت عادی می‌باشد (Kourtis, ۲۰۱۴; Rouse, ۲۰۱۶). از میان ۱۶۵۱ مرور گزارش شده بین سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۱، ۱۴ درصد در طبق گزارش مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۱۴ درصد در زنان باردار رخ دادند (Silk, ۲۰۱۳). زنان باردار تعداد قابل توجهی از موارد بیماری را تشکیل می‌دهند و علت این قضیه مشخص نیست. یکی از فرضیه‌های مطرح شده این است که اختلال در سیستم ایمنی سلول در زنان باردار علت استعداد آنها برای ابتلا به بیماری است (Baud, ۲۰۱۱).

عفونت‌های مادری و جنینی

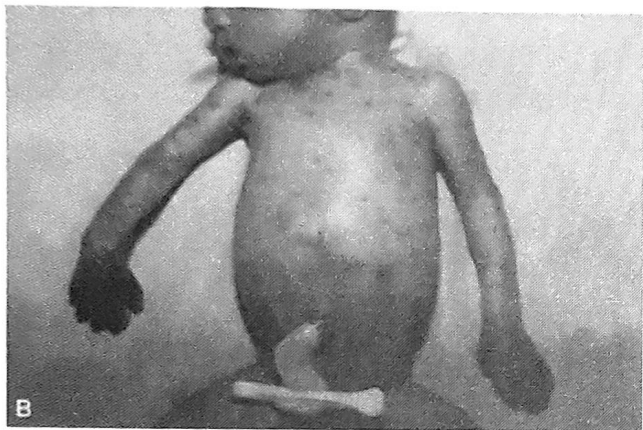
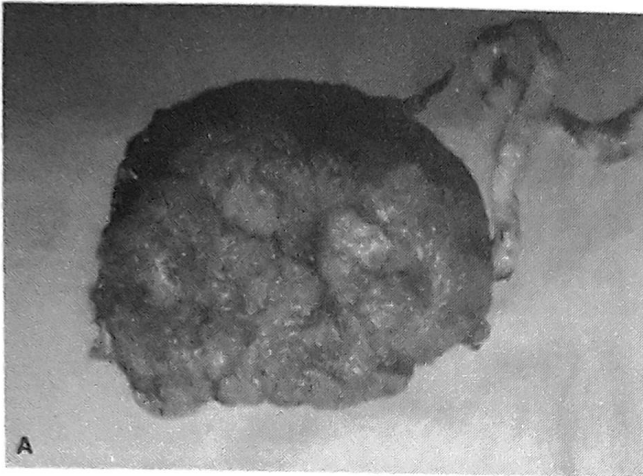
لیستریوز در دوران بارداری می‌تواند بدون علامت باشد و نیز ممکن است یک ناخوشی تبار ایجاد کند که با آنفلوآنزا، پلئونفیت و یا مننژیت اشتباه گرفته شود (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۳c). تشخیص معمولاً تا زمانی که کشت خون مثبت گزارش شود مشخص نخواهد بود. بیماری آشکار از لحاظ بالینی و یا پنهان ممکن است باعث تحریک



تصویر ۸-۶۴ بیمار قبل از زایمان با میکروآبسه‌های کوچک مراجعه کرده است که در بررسی کشت استافیلوکوک اورثوس مقاوم به منی‌سیلین گزارش شده است.

اکثر گونه‌های CA-MRSA به تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول و کلیندامایسین حساس هستند (Miller, ۲۰۱۵; Talan, ۲۰۱۶). علیه ریفامپین به سرعت مقاومت ایجاد می‌شود و از این دارو جهت دارودرمانی منفرد نباید استفاده شود. لینزولید علی‌رغم اینکه علیه RSA مؤثر است، اما گران است و اطلاعات اندکی مبنی بر استفاده از آن در دوران بارداری وجود دارد. داکسی‌سیکلین، مینوسیکلین و تتراسایکلین در عفونت‌های MRSA مؤثرند، اما نباید از آنها در دوران بارداری استفاده شود. وانکومايسين هم‌چنان درمان خط اول عفونت‌های MRSA غیرسرپایی است.

کنترل و پیشگیری از HA-MRSA و CA-MRSA به بهداشت مناسب است و پیشگیری از تماس پوست به پوست یا تماس با پانسمان‌های زخم بستگی دارد. از بین بردن کلونیزاسیون می‌بایست تنها در مواردی که بیمار علی‌رغم رعایت مطلوب بهداشت دچار عفونت‌های پوستی راجعه شود و یا انتقال منلوم میان افراد خانواده یا افرادی که در تماس نزدیک با هم هستند رخ دهد اندیکاسیون دارد (Liu, ۲۰۱۱). اقدامات مربوط به از بین بردن کلونیزاسیون عبارتند از استفاده از مویروسین داخل بینی، حمام کلرهگزیدین گلوکونات و درمان با ریفامپین خوراکی. دیده شده است که از بین بردن روتین کلونیزاسیون در زنان باردار مؤثر نیست. در زنانی که عفونت CA-MRSA ثابت



تصویر ۹-۶۴ رنگ پریدگی جفت (A) و مرگ نوزاد (B) بر اثر لیستریوز مادر.

زایمان شود. حتی در سنین پیش از موعد نیز در صورت عفونت جنین ممکن است مایع آمنیوتیک تغییر رنگ دهد، به رنگ قهوه‌ای در آید و یا آلوده به مکنونیوم شود. لیستریوز مادر باعث عفونت جنین می‌شود که مشخصه آن ضایعات گرانولوماتوز گسترده همراه با میکروآبسه است (تصویر ۹-۶۴). در عفونت مادری کوریوآمنیونیت شایع بوده و ضایعات جفتی به صورت ماکروآبسه‌های متعدد با حدود مشخص دیده می‌شود. عفونت‌های با شروع زودرس، دیررس مشابه سپسیس ناشی از GBS هستند. Mylonakis و همکارانش (۲۰۰۲) در مطالعه‌ای که بر روی ۲۲۲ بیمار انجام دادند مشاهده کردند که در ۲۰٪ موارد عفونت منجر به سقط و یا مرده‌زایی شده بود و از میان نوزادانی که زنده مانده بودند ۶۸٪ از آنها دچار سپسیس نوزادی شده بودند. در یک مطالعه کوهورت بزرگ آینده‌نگر، ۲۴ درصد مادران، جنین خود را از دست دادند اما هیچ یک از این موارد بعد از هفته ۲۹ بارداری نبود (Charlier, ۲۰۱۷). با این حال، میزان مرگ‌ومیر نوزادی ۲۱ درصد گزارش شده است (Sapuan, ۲۰۱۷).

به علت سینرژیسیم آمپی‌سیلین و جنتامایسین علیه گونه‌های لیستریا معمولاً استفاده از این دو دارو به صورت همزمان توصیه می‌شود (Rouse, ۲۰۱۶). در زنانی که نسبت به پنی‌سیلین حساسیت دارند می‌توان از تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول استفاده کرد. درمان مادر می‌تواند بر روی عفونت نوزاد نیز مؤثر باشد (Chan, ۲۰۱۳). هیچ واکسنی وجود ندارد، و پیشگیری با شستن سبزیجات خام و پختن تمامی موارد غذایی خام انجام می‌گیرد. زنان باردار باید از مصرف مواد غذایی فوق‌الذکر پرهیز کنند (کالج زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۶d).

■ سالمونلوز

عفونت‌های ناشی از گونه‌های سالمونلا همچنان یکی از علل عمده بیماری‌های منتقل شونده از راه غذا هستند (Peques, ۲۰۱۲). شش سروتایپ از سالمونلا، شامل زیرگروه‌های تایفی‌موریوم و انتروتیدیس، مسئول ایجاد اغلب موارد بیماری در ایالات متحده هستند. گاستروانتریت ناشی از سالمونلا غیرتیفویدی از طریق غذای آلوده منتقل می‌شود. نشانه‌های بیماری شامل اسهال غیر خونی، درد شکم، تب، لرز، تهوع و استفراغ، ۴۸-۶ ساعت پس از مواجهه با میکروب ظاهر می‌شوند. تشخیص با کمک آزمایش مدفوع داده می‌شود (فصل ۵۴). برای هیدراته کردن بیمار از محلول‌های کریستالوئید داخل وریدی

استفاده می‌شود. در عفونت‌های بدون عارضه داروهای ضد میکروبی تجویز نمی‌شود زیرا این داروها معمولاً دوره بیماری را کوتاه‌تر نکرده و ممکن است در دوره نقاهت بیماری دوران ناقل بودن بیمار را طولانی‌تر کنند. در صورتی که گاستروانتریت همراه با باکتری باشد داروهای ضد میکروبی به صورتی که در ادامه خواهد آمد تجویز می‌شوند. براساس گزارش‌های موردی در موارد نادری باکتری سالمونلا با سقط مرتبط بوده است (Coughlin, ۲۰۰۲).

تب تیفوئید که توسط سالمونلا تایفی ایجاد می‌شود یکی از معضلات بهداشتی در سرتاسر دنیا بوده و البته در ایالات متحده نادر است. این بیماری از راه خوردن غذا، شیر یا آب آلوده گسترش می‌یابد. احتمال دیده شدن بیماری در زنان باردار در دوران اپیدمی و نیز در افراد دچار عفونت HIV بیشتر است (Hedriana, ۱۹۹۵). در سال‌های گذشته ابتلا به تب تیفوئید در

به این عفونت میزان شیوع تولد نوزادان با وزن کم در هنگام تولد بیشتر بوده است. این عفونت جفت را درگیر نمی‌کند و عفونت نوزادی مشخصاً ناشی از انتقال پوست به پوست و یا انتقال از طریق قطرات ترشحاتی است (Duncan, ۱۹۸۴). انتقال عمودی در مادران درمان نشده شایع است (Moschella, ۲۰۰۴).

■ بیماری لایم

بیماری لایم توسط اسپiroکتی به نام بورلیا بورگدورفری ایجاد می‌شود و شایع‌ترین بیماری منتقله از طریق ناقل در ایالات متحده است (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۷). بورلیوز لایم به دنبال گزش کنه‌هایی از خانواده‌ایگزودس ایجاد می‌شود. این بیماری سه مرحله دارد (Steele, ۲۰۱۵). عفونت اولیه (مرحله ۱) باعث ایجاد یک نوع ضایعه پوستی موضعی خاص به نام اریتم میگرنس^۲ می‌شود که ممکن است همراه با سندرم شبه آنفلوانزا و آدنوپاتی موضعی باشد. در صورت عدم درمان، عفونت طی روزها و هفته‌های بعدی به صورت منتشر در می‌آید (مرحله ۲). درگیری چند سیستمی شایع است اما نشانه‌های غالب عبارت‌اند از ضایعات پوستی، آرترالژی و میالژی، کاردیت و مننژیت. در صورتی که پس از گذشت چندین هفته تا چند ماه بیماری همچنان بدون درمان رها شود احتمالاً در حدود نیمی از بیماران دچار بیماری دیررس و یا پایدار خواهند شد (مرحله ۳). مصونیت طبیعی ایجاد شده و در ۱۰ درصد موارد بیماری وارد مرحله مزمن خواهد شد. اگر چه برخی از بیماران در مرحله مزمن بدون علامت باقی می‌مانند بقیه آنها طیفی از تظاهرات پوستی، مفصلی و یا عصبی را بروز خواهند داد (Shapiro, ۲۰۱۴).

تشخیص بیماری به روش بالینی مهم است زیرا تشخیص سرولوژیک و PCR ممکن است دقیق نباشد (Steele, ۲۰۱۵). آزمون سرولوژیک IgM و IgG در عفونت زودرس توصیه می‌شود و پس از آن جهت تأیید و سترن بلات انجام می‌شود. در حالت ایده‌آل در صورت امکان، ارزیابی سرولوژیک حاد و نهفته انجام می‌شود. نرخ موارد مثبت کاذب و منفی کاذب بالاست.

Sanchez و همکارانش (۲۰۱۶) در انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا به بررسی بهترین روش درمان بیماری لایم پرداخته‌اند. در مراحل اولیه عفونت تجویز داکسی‌سایکلین،

دورن پیش از زایمان منجر به سقط، زایمان پیش از موعد و مرگ مادر یا جنین می‌شده است (Dildy, ۱۹۹۰). فلوروکینولون‌ها و سفالوسپورین‌های نسل دوم ارجح هستند. در تب رودهای (تیفوئید)، انجام تست حساسیت به آنتی‌بیوتیک مهم است و علت آن ایجاد گونه‌های مقاوم به دارو است (Crump, ۲۰۱۵). به نظر می‌رسد واکسن تیفوئید هیچ اثر سویی در زنان باردار ندارد و باید در اپیدمی‌ها و پیش از سفر به مناطق اندمیک تجویز شود.

■ شیگلوز

دیسانتري باسیلی ناشی از شیگلا یکی از بیماری‌های شدیداً مسری و یکی از علل نسبتاً شایع اسهال اگزوداتیو التهابی در بزرگسالان است. شیگلوز در کودکانی که به مهد کودک می‌روند شایع‌تر بوده و از طریق دهانی-مدفوعی منتقل می‌شود. تظاهرات بالینی متفاوت بوده و از اسهال خفیف تا دیسانتري شدید، کرامپ‌های شکمی، تنسموس، تب و مسمومیت سیستمیک را در بر می‌گیرد. با اینکه شیگلوز ممکن است خودبه‌خود محدود شود اما در موارد شدید باید حتماً به دقت به درمان دهیدراتاسیون بیمار پرداخت. ما مواردی از شیگلوز را در زنان باردار داشته‌ایم که اسهال ترشحاتی در آنها بیش از ۱۰ لیتر در روز بوده است! درمان ضد میکروبی بسیار مهم است و درمان مؤثر در دوران بارداری عبارت است از فلوروکینولون‌ها، سفتریاکسون یا آزیترومایسین. در عین حال مقاومت در برابر درمان‌های ضد میکروبی در حال ظهور است و تست حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک می‌تواند به هدایت درمان مناسب کمک کند (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۶). شیگلوز ممکن است موجب تحریک انقباضات رحمی و ایجاد تولد پیش از موعد شود (Parisot, ۲۰۱۶).

■ بیماری هانسن^۱

این بیماری یک عفونت مزمن است که تحت عنوان جذام نیز شناخته می‌شود و عامل ایجاد آن مایکوباکتریوم لیره است. در ایالات متحده نادر است. تشخیص قطعی با استفاده از PCR امکان‌پذیر است. برای درمان بیمار استفاده از درمان چند دارویی با داپسون، ریفامپین و کلوفازیمین توصیه می‌شود و این درمان در زنان باردار نیز عموماً بی‌خطر است (Gimovsky, ۲۰۱۳؛ Ozurk, ۲۰۱۷). طبق گزارش Duncan (۱۹۸۰) در زنان مبتلا

آموکسی سیلین و یا سفوروکسیم به مدت ۱۴ روز توصیه می شود، اگر چه باید توجه داشت که تجویز داکسی سایکلین در دوران بارداری ممنوع است. در صورت ایجاد عوارضی از قبیل کاردیت، منژیت یا عفونت منتشر در مراحل اولیه عفونت می توان از تجویز داخل وریدی سفریاکسون، سفوتاکسیم و یا پنی سیلین G به مدت ۱۴ تا ۲۸ روز استفاده کرد. برای درمان آرتریت مزمن و سندرم پس از بیماری لایم^۱ از رژیم های طولانی مدت خوراکی یا داخل وریدی استفاده می شود، اگر چه نشانه ها به خوبی به درمان پاسخ نمی دهند (Steere, ۲۰۱۵).

هیچ واکسنی به طور تجاری در دسترس نیست. مؤثرترین راه پیشگیری از بیماری پرهیز از مسافرت به مناطق اندمیک بیماری لایم و بهبود کنترل کنه در این مناطق است. معاینه بیمار توسط خودش و برداشتن کنه های خون نخورده در عرض ۳۶ ساعت پس از چسبیدنشان به بدن، خطر ایجاد عفونت را کاهش می دهد (Hayes, ۲۰۰۳). در صورتی که گزش کنه طی ۷۲ ساعت اول شناسایی شود تجویز ۲۰۰ میلی گرم داکسی سایکلین به صورت تک دوز خوراکی می تواند باعث کند شدن سیر پیشرفت بیماری لایم شود.

گزارشات متعددی از بروز بیماری لایم در دوران بارداری وجود دارد، با این حال مجموعه بزرگی وجود ندارد. انتقال از طریق جفت تأیید شده است، اما هیچ نوع اثر مادرزادی بورلیوز مادری، به طور قطعی شناسایی نشده است (Shapiro, ۲۰۱۴؛ Walsh, ۲۰۰۶). درمان سریع عفونت زودرس در مادر از بروز اکثر پیامدهای نامطلوب مادری جلوگیری خواهد کرد (Mylonas, ۲۰۱۱).

■ سل

در مورد تشخیص بیماری سل و روش برخورد با آن در دوران بارداری به تفصیل در فصل ۵۱ صحبت شده است.

عفونت های پروتوزوایی

■ توکسوپلاسموز

چرخه زندگی انگل داخل سلولی اجباری توکسوپلازما گوندی دو مرحله مجزا دارد (Kim, ۲۰۱۵). مرحله گربه ای در بدن گربه (میزبان قطعی) و شکار آن رخ می دهد. اووسیت بدون هاگ در مدفوع دفع می شوند. طی مرحله غیرگربه ای کیست های بافتی

حاوی بردوزوئیت ها یا اووسیت ها توسط میزبان حد واسط از جمله انسان بلعیده می شوند. اسید معده کیست ها را هضم کرده و بردوزوئیت ها که اپی تلیوم روده کوچک را آلوده می کنند آزاد می گردند. در اپی تلیوم روده کوچک، بردوزوئیت ها به تاکی زوئیت هایی که به سرعت تقسیم می شوند تبدیل می گردند. تاکی زوئیت ها می توانند تمامی سلول های پستاندار میزبان را آلوده کنند. دفاع ایمنی هومورال و با واسطه سلول اکثر تاکی زوئیت ها را از بین می برند، اما کیست های بافتی ایجاد می شوند. باقی ماندن آنها سبب بروز شکل مزمن توکسوپلاسموز می شود.

عفونت در انسان از طریق خوردن گوشت خام یا نپخته آلوده به کیست های بافتی یا تماس با اووسیت های ناشی از مدفوع گربه در زباله، خاک یا آب آلوده ایجاد می شود. سابقه ابتلا به عفونت از طریق تست های سرولوژیک تأیید می شود و شیوع آن به منطقه جغرافیایی و ژنوتیپ انگل بستگی دارد. در ایالات متحده شیوع سرمی در افراد ۱۰ تا ۱۹ ساله ۵ تا ۳۰ درصد است که پس از ۵۰ سالگی می تواند از ۶۰ درصد هم فراتر برود (Kim, ۲۰۱۵). بنابراین، بخش اعظمی از زنان باردار در این کشور مستعد ابتلا به عفونت هستند. تخمین زده شده است میزان بروز عفونت پره ناتال که سبب تولد نوزاد مبتلا به توکسوپلاسموز مادرزادی می شود از ۰/۸ در هر ۱۰/۰۰۰ تولد زنده در ایالات متحده تا ۱۰ در هر ۱۰/۰۰۰ تولد زنده در فرانسه متفاوت است (Cook, ۲۰۰۰). بین ۴۰۰ تا ۴۰۰۰ مورد توکسوپلاسموز مادرزادی سالانه در ایالات متحده تشخیص داده می شوند. به طور کلی تخمین زده می شود که یک سوم از جمعیت با این انگل مواجه شده اند (Jones, ۲۰۱۴).

عفونت مادری و جنینی

اغلب عفونت های حاد در اروپا و آمریکای شمالی، چه در مادر و چه در نوزاد بدون علامت بوده و تنها به کمک غربالگری سرولوژیک مادر و نوزاد قابل شناسایی هستند. در برخی موارد ممکن است در مادر علائمی از قبیل خستگی، تب، درد عضلانی و گاهی بثورات ماکولوپاپولر و لنفادنوپاتی زنجیره گردنی خلفی دیده شود. در بزرگسالانی که اختلال ایمنی ندارند عفونت اولیه باعث ایجاد مصنوعیت می شود و ابتلا به عفونت پیش از بارداری، خطر انتقال عمودی را تقریباً به طور کامل از بین می برد. در زنانی

1- Post-Lyme disease syndrome

مورد بررسی قرار گیرند. انگل به ندرت در بافت‌ها یا مایعات بدن قابل شناسایی است. دو تا سه هفته پس از عفونت، IgG ضد توکسوپلازما در بدن تولید شده و طی ۱ تا ۲ ماه به اوج مقدار خود می‌رسد و معمولاً تا آخر عمر (گاهی حتی با تیتراهای بالا) پایدار می‌ماند. آنتی‌بادی IgM طی ۱۰ روز پس از عفونت پدیدار شده و معمولاً در عرض ۳-۴ ماه از بین می‌رود، با این حال ممکن است تا سال‌ها وجودش در سرم قابل شناسایی باشد. به همین علت نباید برای شناسایی عفونت حاد تنها از اندازه‌گیری آنتی‌بادی IgM استفاده کرد (Dhakal, ۲۰۱۵). آنتی‌بادی‌های IgA و IgE در تشخیص عفونت حاد مفید هستند. بهترین روش بررسی آزمایشگاهی بیماری مجموعه آزمون‌های سرولوژیک توکسوپلازما^۱ است که توسط مؤسسه تحقیقاتی بنیاد طبی پالو آلتو^۲ (toxolab@pamf.org) طراحی شده است. میل ترکیبی IgG توکسوپلازما با گذشت زمان افزایش می‌یابد. بنابراین در صورتی که IgG با میل ترکیبی بالا یافت شود، عفونت در ۳ تا ۵ ماه گذشته رد خواهد شد. آزمون‌های متعدد میل ترکیبی در بازار وجود دارند که ارزش پیش‌گویی‌کنندگی مثبت آنها در میل ترکیبی بالا و تأیید عفونت نهفته ۱۰۰ درصد است (Villard, ۲۰۱۳).

وجود شواهدی از قبیل کلسیفیکاسیون داخل جمجمه‌ای، هیدروسفالی، کلسیفیکاسیون کبدی، آسیت، ضخیم شدن جفت، هیپراکو بودن روده‌ها و محدودیت رشد جنین در سونوگرافی پره‌ناتال همگی می‌توانند به تشخیص کمک کنند. تشخیص پره‌ناتال توکسوپلازما با استفاده از روش‌های تولید DNA توکسوپلازما با استفاده از تکثیر PCR و بررسی‌های سونوگرافیک صورت می‌گیرد (Filisetti, ۲۰۱۵; Montoya, ۲۰۰۸). حساسیت PCR بسته به سن بارداری متفاوت است و قبل از ۱۸ هفته در کمترین میزان قرار دارد (Romand, ۲۰۰۱).

درمان

هیچ کارآزمایی بالینی تصادفی جهت ارزیابی فواید و کارایی درمان و کاهش خطر عفونت مادرزادی انجام شده است. در یک مرور سیستماتیک بر روی داده‌های ۱۴۳۸ بارداری درمان شده، شواهد ضعیفی مبنی بر ارتباط درمان زودرس و کاهش خطر توکسوپلازما مادرزادی یافت شد (گروه مطالعه SYROCOT^۳).

که دچار اختلال سیستم ایمنی هستند عفونت ممکن است شدید بوده و فعالیت مجدد آن منجر به ایجاد انسفالیت رتینوکوروئیدیت و با صایعات توده‌ای شود. عفونت مادری خطر زایمان پیش از موعد را قبل از ۳۷ هفتگی ۴ برابر می‌کند (Freeman, ۲۰۰۵).

بروز و شدت عفونت توکسوپلازما در جنین به سن بارداری در هنگام ابتلای مادر به عفونت بستگی دارد. با افزایش مدت بارداری، خطر عفونت جنین نیز بیشتر می‌شود. در یک متآنالیز تخمین زده شده است که خطر در ۱۳ هفتگی ۱۵ درصد، در ۲۶ هفتگی ۴۴ درصد و در ۳۶ هفتگی ۷۱ درصد است (گروه مطالعه SYROCOT, ۲۰۰۷). بالعکس، شدت عفونت جنینی در اوایل بارداری بیشتر است و این جنین‌ها به احتمال بیشتری یافته‌های بالینی عفونت را بروز می‌دهند (ACOG, ۲۰۱۷).

نکته مهم این است که اغلب جنین‌های مبتلا به عفونت در هنگام تولد هیچ نشانه واضحی از ابتلا به عفونت را در حین معاینات روتین نشان نمی‌دهند. نوزادانی که نشانه‌های بالینی ابتلا به عفونت را دارند معمولاً دچار بیماری فراگیر همراه با کم بودن وزن هنگام تولد، هپاتواسپلنومگالی، زردی و آنمی هستند. بیماری در برخی از نوزادان عمدتاً مربوط به سیستم عصبی بوده و همراه با کلسیفیکاسیون داخل جمجمه‌ای و هیدروسفالی یا میکروسفالی است (Dhombres, ۲۰۱۷). در بسیاری از نوزادان نهایتاً کوریورتنیت و نیز اختلالات یادگیری بروز می‌کند. این تریاد کلاسیک - کوریورتنیت، کلسیفیکاسیون داخل جمجمه‌ای و هیدروسفالی - اغلب با تشنج همراه است. نوزادان دچار عفونت که علائم بالینی دارند در معرض خطر بروز عوارض طولانی‌مدت هستند (Abdoli, ۲۰۱۴; Wallon, ۲۰۱۴).

غربالگری و تشخیص

در صورت تأیید آنتی‌بادی IgG پیش از بارداری، خطر عفونت مادرزادی در جنین وجود ندارد. آکادمی اطفال آمریکا و کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷) غربالگری پره‌ناتال توکسوپلازما را در نواحی با شیوع کم نظیر ایالات متحده توصیه نمی‌کند. غربالگری می‌بایست در زنان باردار دچار نقص ایمنی مانند HIV انجام شود. در نواحی با شیوع بالای توکسوپلازما (به طور مثال فرانسه و اتریش)، غربالگری روتین سبب کاهش نرخ بیماری مادرزادی شده است (Kim, ۲۰۱۵; Wallon, ۲۰۱۳).

زنان بارداری که مشکوک به توکسوپلازما هستند باید

1- Toxoplasma Serologic Profile

2- Palo Alto Medical Foundation Research Institute

3- Systemic Review on Congenital Toxoplasmosis Study Group

پلاسمودیوم سبب بروز بیماری در انسان می‌شوند: فالسی پاروم، ویواکس، اوال، مالاریه و نولسی^۱.

مالاریا و بارداری

زنان باردار، استعداد بیشتری نسبت به عفونت مالاریا دارند (Kourtis, ۲۰۱۴). آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن سطحی انگل (VAR2CSA)، موجب تجمع جفتی اریتروسیت‌های آلوده شده و اثرات مضر مالاریا را به وجود می‌آورند (Mayor, ۲۰۱۵). از طریق این مکانیسم، با افزایش تعداد بارداری‌ها، میزانی از ایمنی به‌وجود می‌آید که به آن ایمنی ضد مالاریای خاص بارداری می‌گویند. به صورت تناقص‌آمیزی، درمان مالاریا موجب کاهش این ایمنی شده، و تجدید فعالیت در طول بارداری در کشور موزامبیک ثبت شده است (Mayor, ۲۰۱۵).

عفونت مادری و جنینی

تظاهرات بالینی بیماری عبارت‌اند از تب، لرز و علائم شبه آنفلوانزا مانند سردرد، میالژی و حالت ناخوشی عمومی که می‌توانند به صورت دوره‌ای اتفاق بیفتند. شدت علائم در عودهای بعدی کمتر است. مالاریا ممکن است با آنمی و زردی همراه باشد و عفونت با گونه فالسی پاروم ممکن است باعث ایجاد نارسایی کلیه، کما و مرگ شود. در عین حال در مناطق اندمیک بسیاری از افراد مبتلا به عفونت که از جهات دیگر سالم هستند هیچ‌گونه علامتی ندارند. از سوی دیگر با اینکه زنان باردار اغلب بدون علامت هستند احتمال پیدایش علائم کلاسیک در آنها بالاتر است (Desai, ۲۰۰۷).

عفونت مالاریا در بارداری، چه علامت‌دار باشد و چه بدون علامت، باعث ایجاد عوارض بسیار و مرگ‌ومیر زیاد می‌شود (Menéndez, ۲۰۰۷؛ Nosten, ۲۰۰۷). پیامدهای نامطلوب عبارتند از مرده‌زایی، زایمان پیش از موعد، وزن پایین هنگام تولد و آنمی در مادر. دو مور آخر بیشتر از همه رخ می‌دهند (Machado Filho, ۲۰۱۴؛ McClure, ۲۰۱۳). عفونت مادر با ۱۴ درصد از موارد نوزادان با وزن پایین هنگام تولد در دنیا مرتبط است (Eisele, ۲۰۱۲). این پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال با سطوح بالای پارازیتمی در جفت ارتباط دارند (Rogerson, ۲۰۰۷). پارازیتمی در جفت هنگامی رخ می‌دهد که اریتروسیت‌ها،

درمان با کاهش نرخ عوارض عصبی شدید و مرگ نوزاد مرتبط دانسته شده است (Cortina-Borja, ۲۰۱۰).

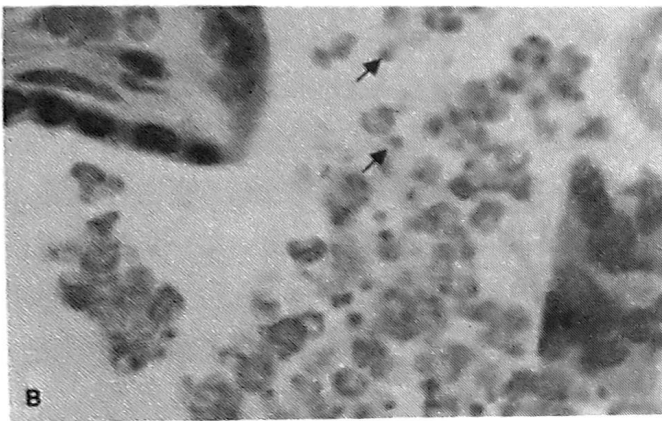
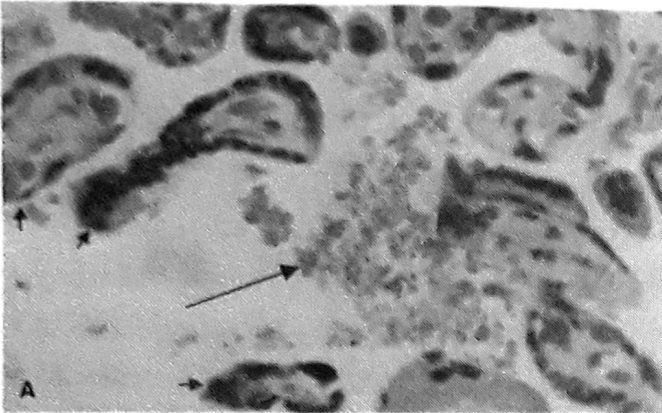
درمان پره‌ناتال با استفاده از دو رژیم دارویی صورت می‌گیرد: اسپیرامایسین به تنهایی یا ترکیب پریمتامین - سولفانامید با اسیدفولیک (ACOG, ۲۰۱۷). این دو رژیم درمانی پشت سر هم نیز استفاده شده‌اند (Hotop, ۲۰۱۲). شواهد کمی در حمایت از استفاده از یک رژیم خاص وجود دارد (Montazeri, ۲۰۱۷؛ Valentini, ۲۰۱۵). با این حال، اکثر متخصصان از اسپیرامایسین جهت درمان زنان مبتلا به عفونت حاد در ابتدای بارداری استفاده می‌کنند. از آنجا که اسپیرامایسین از جفت عبور نمی‌کند، برای درمان عفونت جنینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. از پریمتامین - سولفادایزین به همراه اسیدفولینیک در موارد عفونت مادری پس از ۱۸ هفتگی یا در صورت شک به عفونت جنین استفاده می‌شود.

پیشگیری

هیچ واکسنی برای توکسوپلاسموز وجود ندارد، بنابراین جهت پیشگیری از عفونت مادرزادی می‌بایست از ایجاد عفونت اجتناب شود. اقداماتی که در این راستا انجام می‌شوند عبارتند از: (۱) پختن گوشت در دمای مطمئن، (۲) شستن میوه‌ها با دقت و یا پوست کندن آنها، (۳) پاک کردن سطوح و یا وسایل آشپزخانه که با گوشت خام، گوشت ماکیان، غذاهای دریایی و یا میوه‌ها و سبزیجات نشسته تماس دارند، (۴) پوشیدن دستکش در هنگام تمیز کردن وسایل و ظرف مدفوع گربه، (۵) خودداری از تغذیه گربه با گوشت خام یا نیم‌پز و سعی در نگهداشتن گربه‌ها در خانه. با این حال داده‌هایی به نفع مؤثر بودن این اقدامات وجود ندارد (ACOG, ۲۰۱۷؛ Di Mario, ۲۰۱۵).

■ مالاریا

مالاریا هم‌چنان یک بحران سلامتی در دنیا است. این بیماری در سراسر جهان موجب ۲۰۰۰ مورد مرگ در روز می‌شود (White, ۲۰۱۵). مالاریا به طور مؤثری در اروپا و اکثر مناطق آمریکای شمالی ریشه‌کن شده است و نرخ مرگ‌ومیر جهانی آن بیش از ۲۵ درصد افت کرده است. اکثر موارد مالاریا در ایالات متحده از کشورهای دیگر وارد می‌شوند (برخی موارد در سربازان ارتش که به کشور باز می‌گردند رخ می‌دهد) (Mace, ۲۰۱۷). این انگل از طریق پشه‌های آنوفل منتقل می‌شود و پنج گونه از



تصویر ۶۴-۱۰ عکس میکروسکوپی از مالاریا در جفت. A. تعداد زیادی RBC مبتلا به عفونت (پیکان‌های سیاه بلند) در فضای بین پرزهای جفتی دیده می‌شوند. تعداد زیادی برش عرضی از پرزهای جفتی در تصویر وجود دارد که سه تا از آنها با پیکان‌های کوتاه نشان داده شده‌اند. B. تصویر با بزرگنمایی بیشتر. (A) تعداد زیادی RBC عفونی دیده می‌شود که دوتای آنها با پیکان نشان داده شده‌اند.

هیچ اثر نامطلوب پری‌ناتال یا مادری خطرناکی را گزارش نکرده است. رژیم درمانی خط دوم عبارت است از آرتسونات، کینین به علاوه تتراسیکلین، داکسی‌سیکلین، یا کلیندامایسین؛ یا آتوواکون - پروگوانیل. P. ویاکس مقاوم به کلروکین می‌بایست توسط مفلوکین درمان شود. P. ویاکس یا P. اوال حساس به کلروکین می‌بایست در طول بارداری توسط کلروکین و پس از زایمان توسط پریماکین درمان شوند. مقاومت نسبت به تمام داروهای ضد مالاریا شامل ترکیبات جدید مبتنی بر آرتیمیسینین گزارش شده است.

رژیم‌های درمانی عفونت‌های بدون عارضه و شدید مالاریا

مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای دارای انگل در نواحی پرعروق جفت تجمع می‌یابند (تصویر ۶۴-۱۰). عفونت با P. فالسی‌پاروم بدترین است و عفونت زودرس خطر سقط را افزایش می‌دهد. میزان بروز مالاریا به طور قابل توجهی در دو سه ماهه آخر بارداری و پس از زایمان افزایش می‌یابد (Diagne, ۲۰۰۰). به طور کلی، مالاریای مادرزادی در کمتر از ۵ درصد نوزادان متولد شده از مادران آلوده رخ می‌دهد.

تشخیص و درمان

روش استاندارد طلایی برای تشخیص بیماری، بررسی میکروسکوپی گستره خون محیطی نازک و ضخیم و شناسایی انگل در آن است. با این حال در صورتی که تراکم انگل‌ها کم باشد، حساسیت این روش میکروسکوپی پایین است. در حال حاضر در روش‌های تشخیصی سریع به شناسایی آنتی‌ژن‌های اختصاصی مالاریا پرداخته می‌شود. حساسیت این روش‌ها در دوران بارداری در حال بحث است و همچنین به‌طور روتین در دسترس نیستند (Kashif, ۲۰۱۳; White, ۲۰۱۵).

متداول‌ترین داروهای ضد مالاریا در بارداری کنتراندیکه نیستند. سازمان جهانی بهداشت توصیه می‌کند تمامی بیماران آلوده که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند یا به این مناطق سفر می‌کنند توسط رژیم دارویی بر پایه آرتیمیزینین برای مالاریا فالسی‌پاروم بدون عارضه درمان شوند (Tarning, ۲۰۱۶). مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (۲۰۱۳c) توصیه می‌کند تنها در صورتی از آتواکون - پروگوانیل یا آرتمتر - لومفانتین استفاده شود که سایر درمان‌ها در دسترس نباشند یا توسط بیمار تحمل نگردند.

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (۲۰۱۳c) توصیه می‌کند زنان باردار مبتلا به مالاریا بدون عارضه ناشی از P. ویاکس، P. اوال و P. فالسی‌پاروم حساس به کلروکین توسط کلروکین یا هیدروکسی کلروکین درمان شوند. در زنان آلوده به P. فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین، داروی خط اول برای افراد غیر باردار artemether-lumefantrine می‌باشد. انتخاب اولیه دیگر، آرتسونات به علاوه مفلوکین یا آرتسونات به علاوه دی‌هیدروآرتیمیسینین - پیراکین (dihydroartemisinin-piperaquine) می‌باشد (White, ۲۰۱۵). اخیراً گروه مطالعه PREGACT (۲۰۱۶) چهار داروی مبتنی بر آرتیمیسینین را در ۳۴۲۸ زن باردار مبتلا به مالاریای فالسی‌پاروم مقایسه کرده و

■ آمیبیاز

در حدود ۱۰ درصد جمعیت جهان به آنتاموباهیستولیتیکا مبتلا هستند و اکثر این افراد بدون علامت می‌باشند (Andrade, ۲۰۱۵). اغلب افراد مبتلا به عفونت آنتاموباهیستولیتیکا بدون علامت هستند. در عین حال دیسانتری آمیبی ممکن است در دوران بارداری سیر شدیدی داشته و با تب، درد شکم و اسهال خونی همراه باشد. در صورت پیدایش آبسه کبدی پیش‌آگهی بدتر خواهد بود. تشخیص با شناسایی کیست‌های E. هیستولیتیکا یا تروفوزوئیت‌ها در نمونه مدفوع صورت می‌گیرد. درمان در زنان باردار و غیر باردار مشابه بوده و درمان ارجح برای کولیت آمیبی و بیماری مهاجم استفاده از مترونیدازول یا تینیدازول است. برای درمان بیماری غیرتهاجمی می‌توان از یدوکلینول یا پارومومایسین استفاده کرد.

عفونت‌های قارچی

عفونت قارچی منتشر (معمولاً پنومونیت) همراه با کوکسیدیومیماکوز، بلاستومیماکوز، کریپتوکوکوز و یا هیستوپلاسموز در دوران بارداری نادر است. روش‌های شناسایی و برخورد با اینگونه عفونت‌ها در فصل ۵۱ آمده‌اند.

ملاحظات مسافرت در دوران بارداری

افراد بارداری که مسافرت می‌کنند در معرض خطرهای مامایی، خطرهای وضعیت طبی عمومی و خطرهای بالقوه جدی در مقصد قرار می‌گیرند. منابع متعددی ملاحظات مسافرت را در دسترس قرار می‌دهند (Freedman, ۲۰۱۶). انجمن بین‌المللی طب گرمسیری، اطلاعات جامعی را در سایت www.iftm-hp.org در دسترس قرار داده است و جامعه بین‌المللی طب سفر اطلاعاتی را در سایت www.istm.org/bodyofknowledge فراهم آورده است. همچنین مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها اطلاعات زیادی را در مورد سفر در دوران بارداری و شیردهی در کتاب زرد منتشر کرده است.

در دوران بارداری به جزئیات در سایت www.cdc.gov/malaria/dignosis-treatment در دسترس‌اند. همچنین CDC خط تلفن ویژه‌ای برای توصیه‌های درمانی مالاریا دارد (۴۷۱۳-۸۵۶-۸۵۵).

پیشگیری و پروفیلاکسی

کنترل و پیشگیری مالاریا بستگی به پروفیلاکسی دارویی در هنگام سفر به مناطق اندمیک و یا زندگی کردن در این مناطق دارد. کنترل ناقلان انگل نیز اهمیت دارد و ثابت شده است که اقداماتی از قبیل استفاده از پشه‌بندهای آغشته به مواد حشره‌کش، حشره‌کش‌های پیرتروئید^۱ و مواد دافع حشرات با پایه N,N-دی‌اتیل - M - تولوآمید (DEET) در مناطق اندمیک می‌تواند باعث کاهش میزان بروز مالاریا شود. استفاده از این روش‌ها در زنان باردار نیز به خوبی امکان‌پذیر است (Menéndez, ۲۰۰۷). در صورتی که سفر کردن به مناطق اندمیک ضروری باشد، پروفیلاکسی دارویی توصیه می‌شود.

پروفیلاکسی با استفاده از کلروکین بدون خطر بوده و به خوبی در زنان باردار تحمل می‌شود. در مناطقی که مقاومت به کلروکین وجود ندارد استفاده از این دارو میزان عفونت جفت را در زنان بدون علامت دچار عفونت از ۲۰٪ به ۴٪ می‌رساند (Cot و همکاران، ۱۹۹۲). برای افرادی که به مناطق اندمیک پلاسمودیوم فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین سفر می‌کنند تنها پروفیلاکسی دارویی که در حال حاضر توصیه می‌شود مفلوکین است (Freedman, ۲۰۱۶). Kakuru و همکاران (۲۰۱۶) در یک بررسی پروفیلاکسی طی بارداری با سولفادوکسین - پری‌متامین را با دی‌هیدروآرتیمیسینین - پیراکین مقایسه کردند و دومی مؤثرتر گزارش شد. استفاده از پیرماکین و داکسی‌سایکلین در دوران بارداری ممنوع است. در مورد آتوواکون / پروگوانیل اطلاعات کافی وجود ندارد. برای اطلاع از جدیدترین رژیم‌های پروفیلاکسی دارویی در دوران بارداری می‌توان به وبسایت سلامت مسافران در مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها به نشانی <http://www.cdc.gov/travel> مراجعه کرد. مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها همچنین کتاب اطلاعات سلامت برای مسافران بین‌المللی (کتاب زرد) را منتشر کرده است که در وبسایت www.cdc.gov/yellowbook در دسترس است. در مورد زنانی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند، استفاده از درمان پیشگیرانه متناوب نسبت به غربالگری و درمان متناوب روش بهتری است (Desai, ۲۰۱۵).

■ سیاه‌زخم (آنتراکس)

باسیلوس آنتراکس یک باکتری گرم مثبت هوازی و اسپورساز که می‌تواند سه نوع سیاه‌زخم بالینی ایجاد کند: سیاه‌زخم تنفسی، سیاه‌زخم پوستی، سیاه‌زخم گوارشی (مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۷a). حمله بیوتروستی سیاه‌زخم سال ۲۰۰۱ ناشی از سیاه‌زخم تنفسی بود (Inglesby, ۲۰۰۲). اسپوره‌های باکتری از راه تنفس وارد آلوئول‌ها شده و در آنجا توسط ماکروفاژها خورده می‌شوند و در گره‌های لنفاوی مدیاستن شروع به جوانه زدن می‌کنند. دوره کمون معمولاً کمتر از ۱ هفته است اما ممکن است تا ۲ ماه نیز طول بکشد. علائم اولیه غیراختصاصی بوده و عبارت‌اند از تب خفیف، سرفه بدون خلط، احساس ناخوشی و میالژی. طی ۱ تا ۵ روز پس از شروع علائم مرحله دوم بیماری به صورت شروع ناگهانی دیسترس تنفسی شدید و تب بالا خود را نشان می‌دهد. مدیاستینیت و لنفادنیت همورائیک توراسیک شایع بوده و در عکس قفسه سینه پهن شدن مدیاستن مشاهده می‌شود. میزان مرگ‌ومیر موردی سیاه‌زخم تنفسی حتی در صورت تجویز آنتی‌بیوتیک‌های قوی و درمان‌های حمایتی زیاد است (Holty, ۲۰۰۶).

سیاه‌زخم در زنان باردار و درمان آن اخیراً توسط Meaney-Delman و همکاران (۲۰۱۲، ۲۰۱۳) بررسی شده است. آنها داده‌های مربوط به ۲۰ زن باردار و زایمان کرده را گزارش کردند. نرخ کلی مرگ‌ومیر ۸۰ درصد بود و نرخ از دست دادن جنین یا نوزاد ۶۰ درصد بود. نکته مهم این است که اکثر این موارد پیش از تکوین آنتی‌بیوتیک‌ها منتشر شده بودند.

رژیم‌های پروفیلاکسی پس از مواجهه با باکتری سیاه‌سرفه به مدت ۲ ماه تجویز می‌شوند. طبق توصیه مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها در زنان باردار و شیرده بدون علامت که مواجهه قطعی با باسیل سیاه‌زخم داشته‌اند باید به منظور پروفیلاکسی پس از مواجهه، سیپروفلوکساسین، ۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی، ۲ بار در روز به مدت ۶۰ روز تجویز شود (Hendricks, ۲۰۱۴; Meaney-Delman, ۲۰۱۳). در صورتی که سوبه باسیل به آموکسی‌سیلین حساس باشد می‌توان از آموکسی‌سیلین، ۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی، ۳ بار در روز استفاده کرد. در صورتی که بیمار نسبت به سیپروفلوکساسین و یا پنی‌سیلین آلرژی داشته و یا سوبه باسیل نسبت به پنی‌سیلین مقاوم باشد می‌توان از داکسی‌سایکلین، ۱۰۰ میلی‌گرم خوراکی، ۲ بار در روز به مدت ۶۰

بیوتروسیسم

بیوتروسیسم عبارت است از پخش کردن عامدانه باکتری‌ها، ویروس‌ها و یا سایر عوامل عفونی به منظور ایجاد بیماری یا مرگ. معمولاً این عوامل طبیعی دستکاری می‌شوند تا قدرت عفونت‌زایی و یا مقاومتشان در برابر درمان‌های دارویی زیاد شود. پزشکان باید به مواردی از قبیل افزایش قابل توجه تعداد بیماران بیمار همراه با علائم تنفسی و یا بثوراتی که با بیماری‌های رایج قابل توجیه نیستند توجه داشته باشند. پزشکان باید حتماً جهت برخورداری از اطلاعات و توصیه‌های جدید با واحد سلامت منطقه خود و یا وب‌سایت بیوتروسیسم مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها در تماس باشند. کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶a) اخیراً به آمادگی برخورد با منابع در متخصصین زنان پرداخته است که شامل ملاحظات و توصیه‌های کلی برای آمادگی بیمارستان‌ها و توصیه‌های اختصاصی متخصصین زنان می‌باشد.

■ آبله

ویروس واریولا یکی از سلاح‌های جدی در بیوتروسیسم به شمار می‌رود زیرا قدرت انتقال بالایی داشته و احتمال مرگ برای هر بیمار ۳۰٪ است. آخرین مورد آبله در ایالات متحده در سال ۱۹۴۹ و در جهان در سال ۱۹۷۷ (در سومالی) دیده شده است. Nishiura (۲۰۰۶) مروری را بر روی عوارض و مرگ‌ومیر مادری ناشی از آبله انجام داده است. نرخ مرگ - موردی آبله در صورتی که زن باردار واکسینه نشده باشد، ۶۱ درصد است. نرخ مرده‌زایی، سقط، زایمان پیش از موعد و مرگ نوزاد در بارداری‌های همراه با عفونت آبله افزایش قابل توجهی پیدا می‌کند.

از آنجایی که واکسن آبله از ویروس آبله زنده ساخته می‌شود زنان تا ۴ هفته پس از تلقیح واکسن نباید باردار شوند. به علت خطر ایجاد آبله جنینی که عارضه‌ای نادر ولی جدی است این واکسن عموماً برای زنان باردار تجویز نمی‌شود. با این حال، واکسیناسیون تصادفی علیه آبله در دوران بارداری با ناهنجاری‌های جنینی یا زایمان پیش از موعد مرتبط نبوده است (Badell, ۲۰۱۵). علاوه بر این، هیچ موردی از عفونت جنینی در مواجهه با واکسن نسل دوم آبله گزارش نشده است. مرکز ثبت واکسن آبله در بارداری هم‌چنان فعال است و زنان واکسینه شده در آن شرکت می‌کنند: DOD.NHRC-birthregistry@mail.mil

منابع

- Abdoli A, Dalimi A, Arbabi M, et al: Neuropsychiatric manifestations of latent toxoplasmosis on mothers and their offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27(13):1368, 2014
- Adams LL, Gungor S, Turan S, et al: When are amniotic fluid viral PCR studies indicated in prenatal diagnosis? *Prenat Diagn* 32(1):88, 2012
- Adams Waldorf KM, McAdams RM: Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* 146(5):R151, 2013
- Adhikari EH, Nelson DE, Johnson KA, et al: Infant outcomes among women with Zika virus infection during pregnancy: results of a large prenatal Zika screening program. *Am J Obstet Gynecol* 216:292.e1, 2017
- Ahn KH, Park YJ, Hong SC, et al: Congenital varicella syndrome: a systematic review. *J Obstet Gynaecol* 36(5):563, 2016
- Alpert SG, Ferguson J, Noel LP: Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* 136(4):733, 2003
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hospital disaster preparedness for obstetricians and facilities providing maternity care. Committee Opinion No. 555, March 2013, Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Influenza vaccination during pregnancy. Committee Opinion No. 608, September 2014, Reaffirmed 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Integrating immunizations into practice. Committee Opinion No. 661, April 2016c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of pregnant women with presumptive exposure to *Listeria monocytogenes*. Committee Opinion No. 614, December, 2014, Reaffirmed 2016d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Committee Opinion No. 485, April 2011, Reaffirmed 2016e
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Cytomegalovirus, parvovirus B9, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. Practice Bulletin No. 151, June 2015, Reaffirmed 2017
- Andrade RM, Reed SL: Amebiasis and infection with free-living amebae. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill, 2015, p. 1363
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al: Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med* 376(6):584, 2017
- Arvin AM, Fast P, Myers M, et al: Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis* 39:233, 2004
- Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, et al: Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin Infect Dis* 63(7):951, 2016
- Auridi C, Piersigilli F, De Gasperi MR, et al: Congenital varicella syndrome: still a problem? *Fetal Diagn Ther* 25(2):224, 2009
- Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, et al: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 97:443, 2001
- Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG, et al: Risks associated with smallpox vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 125(6):1439, 2015
- Bates T: Poliomyelitis in pregnancy, fetus and newborn. *Am J Dis Child* 90:189, 1955
- Baud D, Greub G: Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect* 17:1312, 2011
- Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, et al: Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *BJOG* 121(7):895, 2014
- Beigi RH: Emerging infectious diseases in pregnancy. *Obstet Gynecol* 129(5):896, 2017
- Beigi RH, Bunge K, Sung Y, et al: Epidemiologic and economic effects of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in obstetrics. *Obstet Gynecol* 113:983, 2009
- Beigi RH, Venkataramanan R, Caritis SN: Oseltamivir for influenza in pregnancy. *Semin Perinatol* 38(8):503, 2014
- Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NC, et al: Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol* 49(10):3514, 2011
- Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, et al: Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 375(24):2321, 2016
- Briody VA, Albright CM, Has P, et al: Use of cefazolin for group B streptococci prophylaxis in women reporting a penicillin allergy without anaphylaxis. *Obstet Gynecol* 127(3):577, 2016
- Brown GC, Karunas RS: Relationship of congenital anomalies and maternal infection with selected enteroviruses. *Am J Epidemiol* 95:207, 1972
- Brown KE: Parvovirus infections. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill, 2015

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| 1- Francisella tularensis | 2- Clostridium botulinum |
| 3- Yersinia pestis | 4- Ebola |
| 5- Marburg | 6- Lassa |
| 7- Machupo | |

روز استفاده کرد. خطر سیاه‌زخم برای جنین آنقدر زیاد است که خطر ناکسی‌سایکلین برای جنین در برابر آن به چشم نمی‌آید (Meaney-Delman, ۲۰۱۳).

واکسن سیاه‌زخم (AVA) یک واکسن فاقد سلول و غیرفعال است و برای ایجاد مصونیت باید ۳ واکسن طی یک دوره ۲۸ روزه تزریق شود. از آنجایی که هیچگونه داده‌ای مبنی بر بی‌خطر بودن واکسن در دوران بارداری وجود ندارد عموماً در دوران بارداری واکسیناسیون انجام نمی‌شود. گزارشات مربوط به واکسیناسیون نامناسب زنان باردار با واکسن AVA افزایش قابل توجهی در ناهنجاری‌های جنینی یا نرخ سقط مشاهده نکردند (Ryan, ۲۰۰۸; Conlin, ۲۰۱۵). با این حال یکی از اجزای اصلی پروفیلاکسی ضد میکروبی پس از مواجهه، تجویز واکسن سیاه‌زخم حتی در دوران بارداری است.

■ سایر عوامل بیوتروریسم

فرانسیسلا تولا رنسیس^۱ (عامل بیماری تولا رمی)، کلتريدیوم بوتولینوم^۲ (عامل بیماری بوتولیسم)، یرسینیا پستیس^۳ (عامل بیماری طاعون) و تب‌های ویروسی همورائیک (مثل ایبولا^۴، ماربورگ^۵، لاسا^۶ و ماچوپو^۷) همگی جزو عوامل بیوتروریسم گروه A هستند. دستورالعمل برخورد با این عوامل بیولوژیک در حال تکمیل بوده و با جزییات در وب‌سایت بیوتروریسم مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها در دسترس است (<http://www.emergency.cdc.gov/bioterrorism/index.asp>).

فصل ۶۵



بیماری‌های آمیزشی @khu_medical

صورت دستورالعمل‌هایی از مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC) فراهم شده و در طول فصل به آنها اشاره خواهد شد. به انتقال یک عامل عفونت‌زا از راه جفت، از مادر به جنین، در طول زایمان یا وضع حمل، یا از طریق شیردهی، انتقال عمودی گفته می‌شود. درمان اکثر STDها ارتباط واضحی با بهبود پیامدهای بارداری و پیشگیری از عوارض پری‌ناتال دارد. منطقی است که آموزش، غربالگری، درمان، و پیشگیری اجزای مهم مراقبت پره‌ناتال محسوب می‌شوند.

سیفیلیس

گنوره

عفونت‌های کلامیدیایی

ویروس هرپس سیمپلکس

شانکروید

پاپیلوما ویروس انسانی

واژینیت

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)

سیفیلیس

علیرغم اینکه اکنون دهه‌هاست که درمان مناسب برای سیفیلیس در دسترس پزشکان قرار دارد، این بیماری همچنان یکی از مسائل عمده مادر و جنین است. میزان اولیه و ثانویه سیفیلیس از سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۵ تقریباً به صورت سالانه افزایش یافته است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۶c). در ایالات متحده در سال ۲۰۱۵، میزان ترکیبی سیفیلیس اولیه و ثانویه در زنان، ۱/۸ مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر بود (de Voux، ۲۰۱۷). در مورد سیفیلیس مادرزادی، بعد از ثابت شدن میزان در سال ۲۰۱۲، به صورت سالانه افزایش یافت تا به ۱۲/۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰ تولد زنده در سال ۲۰۱۵ برسد. مراقبت پره‌ناتال ناکافی، نژادسیاه‌پوست یا اسپانیولی، و عدم درمان موجب افزایش خطر میزان سیفیلیس ثانویه می‌شود (Su، ۲۰۱۶). به صورت مشابهی، سیفیلیس همچنان مشکل قابل توجهی برای سلامت عموم می‌باشد، و بسیاری از کشورها موارد زیادی از عفونت‌های جدید را گزارش می‌کنند (Newman، ۲۰۱۵؛ سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۱۲).

سیفیلیس یکی از مهمترین عوارض بارداری و یکی از شایع‌ترین علل سقط یا زایمان پیش از موعد است. سیفیلیس شایع‌ترین علت مرگ جنینی در ماه‌های آخر بارداری است و ممکن است منشأ مادری یا پدری داشته باشد.

J. Whitridge Williams (1903)

در اولین ویرایش این کتاب، به صورت خاصی به سیفیلیس و گنوره پرداخته شده است و اثرات مضر آن بر تکامل جنینی به صورت ویژه‌ای مورد نظر قرار گرفته است. ویلیامز این مبحث را به این دو نوع عفونت محدود ساخته است اما امروزه بیماری‌های آمیزشی (STDها) عبارتند از عفونت‌های کلامیدیایی و تریکومونایی و ویروسی مانند عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، و پاپیلوما ویروس انسانی (HPV). در بعضی اشکال، تمام این عفونت‌ها می‌توانند به مادر یا جنین آسیب برسانند و به همین خاطر بایستی به صورت تهاجمی بررسی و درمان شوند. در بسیاری از موارد، درمان‌های توصیه شده به

می‌شود (Fiumara, ۱۹۷۵; Hollier, ۲۰۰۱).

■ تظاهرات بالینی

سیفیلیس مادری

سیفیلیس مادر براساس خصوصیات بالینی و طول دوره بیماری دسته‌بندی می‌شود:

۱. سیفیلیس اولیه با توجه به وجود شانکر (که مشخصه آن است) در محل تلقیح تشخیص داده می‌شود. این ضایعه معمولاً بدون درد بوده و قاعده‌ای نرم و لبه‌های برجسته، سفت و قرمز رنگ دارد (تصویر ۱-۶۵). لنفادنوپاتی غیرچرکی نیز ممکن است دیده شود. شانکر حتی اگر درمان نشود معمولاً طی ۲-۸ هفته به طور خودبه‌خود بهبود می‌یابد. ضایعات ممکن است چندتایی باشند، به ویژه اگر بیمار به طور همزمان دچار عفونت با HIV-1 نیز باشد.

۲. تشخیص سیفیلیس ثانویه زمانی مطرح می‌شود که اسپiroکت منتشر شده و چندین ارگان را آلوده کرده باشد. تظاهرات این مرحله ۱۰-۴ هفته پس از ظهور شانکر بروز می‌کنند و در حدود ۹۰ درصد از زنان شامل اختلالات پوستی می‌شود. بیمار ممکن است دچار بثورات ماکولار منتشر، ضایعات هدف در کف دست و پا، آلوپسی لکه‌ای و/یا لکه‌های مخاطی شود (تصویر ۲-۶۵). کوندیلوماتا لاتا به پاپول‌ها و ندول‌هایی گفته می‌شود که هم‌رنگ پوست بوده و در نواحی پرینه و اطراف مقعد دیده می‌شوند (تصویر ۳-۶۵). این ضایعات غنی از اسپiroکت هستند و بسیار عفونی می‌باشند. اغلب زنان مبتلا به سیفیلیس ثانویه نشانه‌های عمومی از قبیل تب، احساس ناخوشی، بی‌اشتهایی، سردرد و میالژی نیز دارند. هپاتیت، نفروپاتی، تغییرات چشمی، یوویت قدامی و پریوستیت نیز ممکن است ایجاد شوند.

۳. سیفیلیس تأخیری^۳ در صورتی ایجاد می‌شود که سیفیلیس اولیه یا ثانویه تحت درمان قرار نگیرند. مشخصه این مرحله از بیماری مثبت بودن آزمون‌های سرولوژیک و از بین رفتن تظاهرات بالینی است. سیفیلیس تأخیری زودرس^۴ به مرحله‌ای از سیفیلیس تأخیری گفته می‌شود که تا ۱۲ ماه اول را شامل می‌شود. سیفیلیسی که بیش از ۱۲ ماه طول



تصویر ۱-۶۵ سیفیلیس اولیه. در عکس یک شانکر دیده می‌شود که دارای قاعده‌ای نرم بوده و لبه‌های برآمده، سفت و قرمز رنگ هستند.

■ پاتوژنز و انتقال

عامل ایجادکننده سیفیلیس تریونماپالیدوم است. خراشیدگی‌های کوچک مخاط واژن راهی برای ورود اسپiroکت فراهم می‌کند. برگشتگی^۱ دهانه رحم، پرخونی و شکنندگی مخاط همگی خطر انتقال را افزایش می‌دهند. اسپiroکت همانندسازی کرده و سپس طی چند ساعت تا چند روز از طریق مجاری لنفاوی گسترش می‌یابد. دوره کمون بسته به مشخصات میزان و حجم مایع تلقیح شده متغیر بوده ۳ تا ۴ هفته است.

مراحل اولیه سیفیلیس شامل سیفیلیس اولیه، سیفیلیس ثانویه و مرحله اولیه سیفیلیس تأخیری^۲ می‌شود. در این مراحل تعداد اسپiroکت‌ها در بدن در بالاترین حد خود بوده و میزان انتقال به ۳۰ تا ۶۰ درصد می‌رسد (Garnett, ۱۹۹۷; Singh, ۱۹۹۹). میزان انتقال در مرحله دیررس بیماری کمتر است زیرا در این مرحله حجم مایعی که تلقیح می‌شود کمتر است.

سیفیلیس از مسیرهای مختلفی جنین را مبتلا می‌کند. اسپiroکت‌ها به راحتی از جفت عبور کرده و باعث عفونت مادرزادی می‌شوند. انتقال از راه جفت رایج‌ترین مسیر انتقال است، با این حال ممکن است عفونت نوزاد ناشی از تماس با ضایعات مادر در هنگام زایمان و یا عبور اسپiroکت‌ها از پرده‌های جنینی باشد. عفونت جنینی در بیش از ۵۰ درصد موارد سیفیلیس اولیه درمان نشده و ۱۰ درصد موارد اواخر مرحله دیررس دیده

1- Eversion

2- Early latent Syphilis

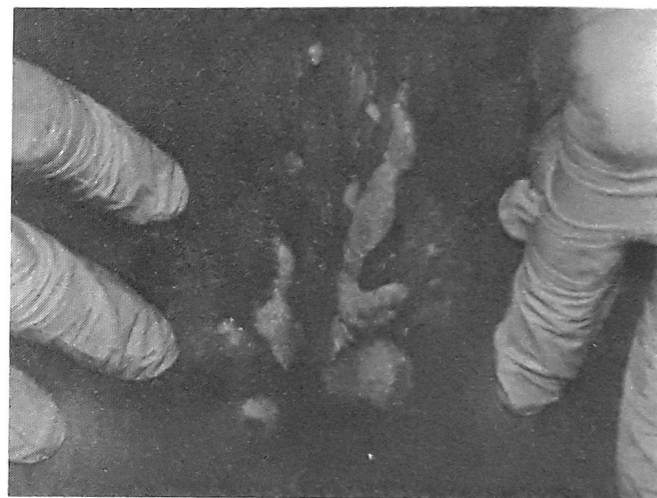
3- Latent syphilis

4- Early latent syphilis



تصویر ۲-۶۵ سیفیلیس ثانویه. A. ضایعات هدف بر روی کف دست B. لکه‌های مخاطی اطراف بینی و دهان.

نامطلوب بارداری می‌شوند (Hawkes, ۲۰۱۱). عفونت مادری می‌تواند منجر به وضع حمل زودهنگام، مرگ جنین، محدودیت رشد جنینی، یا عفونت جنینی شود (Gomez, ۲۰۱۳). از آنجا که قبل از اواسط بارداری، ایمنی کامل نیست، قبل از این زمان، جنین دچار تظاهر پاسخ التهابی ایمنولوژیک بیماری بالینی نمی‌شود (Silverstein, ۱۹۶۲). در عین حال هنگامی که جنین به سیفیلیس مبتلا می‌شود تظاهرات آن به صورت طیف پیوسته‌ای از درگیری ارگان‌های مختلف خواهد بود. به دنبال اختلالات کبدی، جنین دچار آنمی و ترومبوسیتوپنی و سپس آسیت و هیدروپس می‌شود (Hollier, ۲۰۰۱). یکی از عوارض عمده مرگ جنین است (Lawn, ۲۰۱۶؛ Su, ۲۰۱۶). نوزاد ممکن است دچار زردی و ضایعات پوستی به شکل پتشی و پورپورا، لنفادنوپاتی، رینیت، پنومونی، میوکاردیت، نفروز یا درگیری استخوان‌های بلند شود (تصویر ۴-۶۵).



تصویر ۳-۶۵ کوندیلوما لاتا.

در عفونت سیفیلیس، جفت بزرگ و رنگ پریده می‌شود (تصویر ۴-۶۵). در بررسی میکروسکوپی می‌توان دید که پرزهای جفت حالت شاخص درختی خود را از دست داده و کلفت و چماقی شکل شده‌اند. Sheffield و همکارانش (۲۰۰۲c) در بررسی‌شان مشاهده کردند که در بیش از ۶۰ درصد از جفت‌های سیفیلیسی، این پرزهای بزرگ وجود دارند. تعداد عروق خونی به

کشیده باشد سیفیلیس تأخیری دیررس^۱ یا سیفیلیس تأخیری با طول مدت نامشخص^۲ گفته می‌شود. ۴. سیفیلیس ثالثیه^۳ شکلی از بیماری است که به آهستگی پیشرفت کرده و می‌تواند هر ارگانی را مبتلا کند. این شکل سیفیلیس به ندرت در زنان واقع در سنین باروری دیده می‌شود.

1- Late latent syphilis
2- Latent syphilis of unknown duration
3- Tertiary syphilis

سیفیلیس مادری

بدون غربالگری و درمان، حدود ۷۰ درصد زنان آلوده دچار پیامد

می‌شوند. قابل ذکر است که این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند در پاسخ به سایر رخدادهای حاد مانند سوء‌مصرف داخل وریدی مواد، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، بالارفتن سن، جذام، یا سرطان ایجاد شوند. بدین ترتیب، تمام این موارد به عنوان منابع بالقوه نتایج مثبت کاذب مطرح می‌باشند (Larsen, ۱۹۹۵). برعکس، در حدود ۳ هفته بعد تبدیل سرمی رخ می‌دهد و می‌تواند تا هفته ۶ ادامه یابد (Peeling, ۲۰۰۴). بنابراین، در زنان مبتلا به سیفلیس اولیه بسیار زودرس نیز ممکن است در ابتدا نتایج تست سرولوژیک، منفی کاذب باشد.

در صورتی که نتایج تست‌های غیر تریپونمایی مثبت باشد، یافته‌ها کمی شده و به صورت تیتراژ بیان می‌شوند. از آنجا که این تیتراژها منعکس‌کننده فعالیت بیماری هستند، طی سیفیلیس اولیه افزایش یافته و اغلب در سیفیلیس ثانویه از سطح ۱:۳۲ می‌گذرد. بعد از درمان سیفیلیس اولیه و ثانویه، در تست‌های سرولوژیک، بعد از ۳ تا ۶ ماه، تیتراژهای RPR و VDRL کاهش چهار برابری پیدا می‌کند (Rac, ۲۰۱۴a). از آنجا که تیتراژهای VDRL، ارتباط مستقیم با تیتراژهای PRP ندارند، توصیه شده است که به منظور نظارت، به صورت مداوم از همان تست استفاده شود. در افرادی که دچار شکست درمانی یا عفونت مجدد می‌شوند، این کاهش انتظار نمی‌رود. مهمتر از همه این که در بعضی از بیمارانی که به صورت موفقیت‌آمیز درمان می‌شوند، ممکن است تیتراژهای مثبت با سطح پایین به صورت مداوم وجود داشته باشند که به آن "serofast" گفته می‌شود. این مورد در افراد مسن، افراد با تیتراژهای پایین‌تر اولیه آنتی‌بادی غیر تریپونمایی، و افرادی که در مراحل ویروس سیفیلیس هستند متحمل‌تر است (Sena, ۲۰۱۵). نوع دیگر تست‌های سرولوژیک، مختص تریپونما هستند. در این تست‌ها به دنبال آنتی‌بادی‌های بیمار می‌گردیم، که به صورت ویژه‌ای بر علیه *T* پالیدوم تشکیل می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها چند هفته قبل از تست‌های غیر تریپونمایی مثبت می‌شوند (Levett, ۲۰۱۵). این تست‌ها عبارتند از تست‌های

1- Funisitis = التهاب بندناف
2- Venereal Disease Research Laboratory
3- Rapid Plasma Reagin

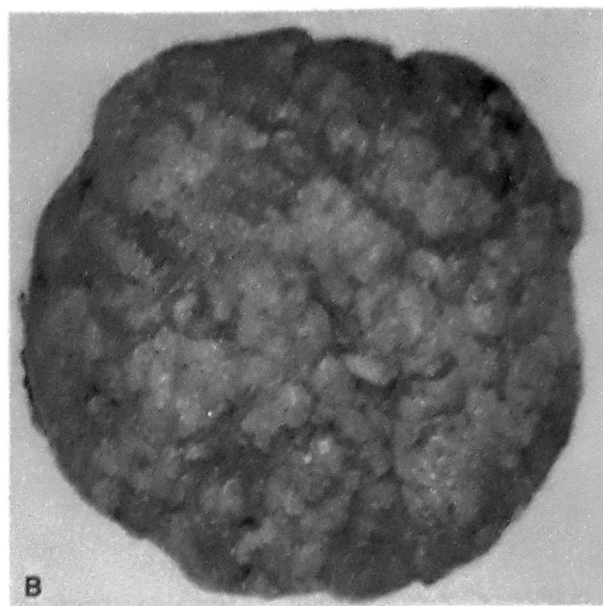
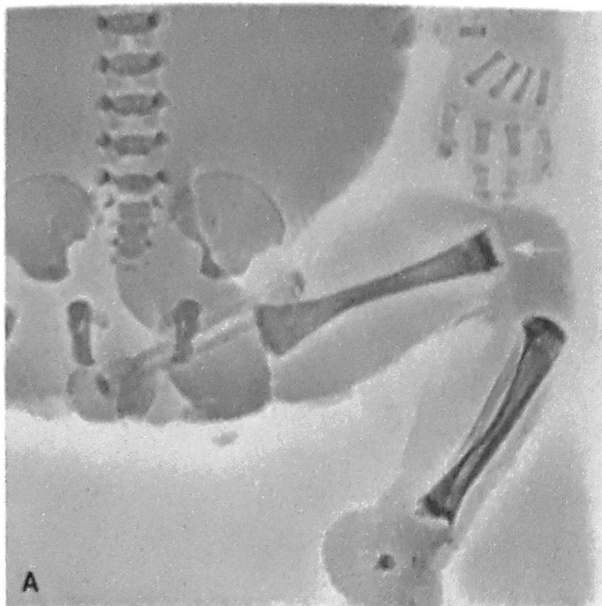
میزبان قابل توجهی کم می‌شود و در موارد پیشرفته بیماری بر اثر اندرتریت و پرولیفراسیون سلول‌های استروما عروق خونی تقریباً به طور کامل ناپدید می‌شوند. افزایش مقاومت عروقی در رحم و شریان‌های نافی، که توسط Lucas و همکارانش (۱۹۹۱) نشان داده شد ممکن است با این حالت مرتبط باشد. بند ناف نیز ممکن است شواهد عفونت را بروز دهد. Schwartz و همکارانش (۱۹۹۵) در مطالعه‌شان بر روی ۲۵ زن درمان نشده دریافتند که در یک سوم این بیماران فونیزیت^۱ نکروزان وجود داشته است.

■ تشخیص

کارگروه خدمات پیش‌گیرانه ایالات متحده مجدداً توصیه‌خود مبنی بر اینکه پزشکان می‌بایست تمامی زنان باردار را از نظر سیفیلیس غربالگری کنند تا عفونت‌های مادرزادی درمان شده و از بروز آن پیشگیری شود تأیید کرده است (Wolff, ۲۰۰۹). در حال حاضر به صورت مطلوب این آزمون می‌بایست در اولین ویزیت پره‌ناتال انجام شود. در جوامع با شیوع بالای سیفیلیس، می‌بایست آزمون سرولوژیک در سه ماهه سوم و مجدداً در زمان وضع حمل انجام شود (Workowski, ۲۰۱۵).

تریپونما پالیدوم را نمی‌توان از نمونه‌های بالینی کشت داد. با این حال، تشخیص مستقیم بیماری در مراحل اولیه از اگزودای ضایعه، بافت، یا مایعات بدن را می‌توان توسط بررسی میکروسکوپ زمینه تاریک، واکنش زنجیره پلی‌مرز (PCR)، یا تست‌های آنتی‌بادی فلوروسنت مستقیم *T* پالیدوم (DFA-TP) انجام داد (Tsang, ۲۰۱۵). این روش‌ها به صورت گسترده در دسترس نمی‌باشند و برای نمونه‌های خون کمتر حساس هستند (Grange, ۲۰۱۲; Henao-Martinez, ۲۰۱۴). بنابراین، در بالین، بیماری به صورت عمده از ترکیب یافته‌های بالینی و بررسی سرولوژی خون انجام می‌شود.

برای بیماران فاقد علامت و یا به منظور غربالگری از آزمون‌های سرولوژیک استفاده می‌شود. دو نوع آزمون وجود دارد. در صورتی که تست اول مثبت باشد، تست نوع دوم انجام می‌شود. با استفاده از این ترکیب، عفونت شناسایی شده و مرحله بیماری مشخص می‌شود. نوع اول، آزمون‌های غیر تریپونمایی هستند که عبارتند از VDRL^۲ و RPR^۳. هر دوی این تست‌ها آنتی‌بادی‌های ایمنوگلوبولین M و G (IgM و IgG) بیمار را که بر علیه کاردیولپین ایجاد شده بررسی می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها از سلول‌های آسیب دیده میزبان و احتمالاً از تریپونما نیز آزاد



تصویر ۴-۶ سیفیلیس مادرزادی. A. گرافی جنینی یک نوزاد مرده به دنیا آمده آلوده به سیفیلیس که نمای «بیدخورده» استخوان‌های فمور را نشان می‌دهد (پیکان). B. جفت بزرگ شده و دچار هیدروپس در یک نوزاد آلوده به سیفیلیس.

تست‌های جدیدتر دوگانه POC که به صورت همزمان آنتی‌بادی‌های تروپونمایی و غیر تروپونمایی را بررسی می‌کنند رفع شود (Causser, ۲۰۱۵).

بعد از تشخیص مادر، ارزیابی سونوگرافیک در جنین‌های بالای ۲۰ هفته بارداری از نظر نشانه‌های سیفیلیس مادرزادی انجام می‌شود. Rac و همکاران (۲۰۱۴b) ذکر کردند که ۳۱ درصد زنان مبتلایی که در هفته ۱۸ یا بیشتر بارداری تشخیص داده شدند، یافته‌های سونوگرافی جنین غیر طبیعی دارند. افزایش میزان سرعت داپلر شریان مغزی میانی، هپاتومگالی، ضخیم شدن جفت، هیدرامنیوس، آسیت، و هیدروپس فتالیس، نشان دهنده عفونت جنینی است قبل از هفته ۲۰، درمان با موفقیت بسیاری همراه است، و یافته‌های سونوگرافی نادر می‌باشند (Nathan, ۱۹۹۷).

در مورد جنین‌هایی که براساس یافته‌های سونوگرافی، در سن زنده ماندن هستند، توصیه می‌شود که قبل از درمان، پایش ضربان قلب جنینی انجام شود. کاهش سرعت دیررس ناگهانی یا NST غیر واکنشی احتمالاً مطرح‌کننده جنین شدیداً بدحال است که واکنش Jarish-Herxheimer را به خوبی تحمل نمی‌کند. در مورد این واکنش، بعداً شرح داده خواهد شد. در این موارد شدید، توصیه می‌شود که راجع به هدف درمان تأخیری با متخصص نوزادان مشورت کرده، سپس وضع حمل و درمان در نرسری

اختصاصی تروپونمایی عموماً در طول زندگی مثبت باقی می‌ماند.

هر یک از این آزمون‌های سرولوژیک محدودیت‌هایی نظیر نتایج مثبت کاذب دارند. از گذشته از آزمون‌های غیر تروپونمایی جهت غربالگری در ایالات متحده استفاده می‌شد و سپس نتایج توسط یک آزمون اختصاصی تروپونما تأیید می‌شد. اخیراً آزمایشگاه‌های متعددی از الگوریتم غربالگری معکوس که به معنی غربالگری با آزمون تروپونمایی است استفاده می‌کنند (Binnicker, ۲۰۱۲؛ مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۱). در صورتی که غربالگری، پیگیری و درمان مناسب باشند، هر دو رویکرد مؤثر هستند. برعکس این تست‌ها، غربالگری سریع "نقطه مراقبت" (POC) سیفیلیس که بر روی نمونه‌های سرم یا خون انجام می‌شود در حال تکوین است (Singh, ۲۰۱۵؛ Tucker, ۲۰۱۰). این تست‌ها برای زنانی که مراقبت‌های محدود پره‌ناتال دارند، بهترین مورد استفاده را دارد. اکثر تست‌ها مختص تروپونما هستند، و سپس نتایج مثبت POC را می‌توان توسط تست آزمایشگاهی غیر تروپونمایی تأیید کرد. در بعضی کشورها در جمعیت‌هایی که دسترسی مشکلی دارند، زنان با نتایج مثبت POC، فوراً درمان می‌شوند. در این صورت، ریسک درمان بیش از حد زنانی که هنوز آنتی‌بادی‌های تروپونمایی مثبت دارند وجود دارد. ممکن است این محدودیت در

| جدول ۱-۶۵. درمان توصیه شده برای زنان باردار مبتلا به سیفیلیس | |
|--|---|
| دسته‌بندی | درمان |
| سیفیلیس زودهنگام ^a | بنزاتین پنی‌سیلین G، ۲/۴ میلیون واحد داخل عضلانی به صورت یک دوز مفرد - برخی صاحب‌نظران توصیه می‌کنند پس از یک هفته دوز دوم هم تجویز شود |
| طول دوره بیماری بیش از ۱ سال ^b | بنزاتین پنی‌سیلین G، ۲/۴ میلیون واحد داخل عضلانی، هر هفته به مدت ۳ دوز |

I. Aqueous

^a سیفیلیس اولیه، ثانویه و تأخیری با طول مدت کمتر از ۱ سال.

^b سیفیلیس تأخیری با طول مدت نامعلوم و یا بیش از ۱ سال؛ سیفیلیس ثالثیه. فراموش کردن یک روز در زنان باردار قابل قبول نیست و افرادی که هر روز از درمان را فراموش کنند، باید دوره کامل بیماری را تکرار کنند.

انجام شود (Wendel، ۲۰۰۲).

■ درمان

هدف از درمان سیفیلیس در دوران بارداری ریشه‌کنی عفونت مادر و پیشگیری از ایجاد یا درمان سیفیلیس نوزادی است. تجویز بنی‌سیلین G داخل وریدی همچنان روش درمانی ارجح برای تمامی مراحل سیفیلیس در دوران بارداری است. دستورالعمل‌های درمانی که در حال حاضر توصیه می‌شوند در جدول ۱-۶۵ آمده‌اند. صاحب‌نظران توصیه می‌کنند در زنان باردار یک هفته پس از نخستین دوز بنزاتین پنی‌سیلین G، یک دوز دوم نیز تجویز شود. این درمان‌ها در زنانی که به صورت همزمان به عفونت HIV نیز مبتلا هستند، توصیه می‌شود (Workowski، ۲۰۱۵).

بنزاتین پنی‌سیلین G در درمان عفونت زودهنگام مادر بسیار مؤثر است. Alexander و همکارانش (۱۹۹۹) در مطالعه خود بر روی ۳۴۰ زن باردار که بدین ترتیب تحت درمان قرار گرفته بودند دریافتند که تنها ۶ نوزاد - ۱/۸ درصد - به سیفیلیس مادرزادی مبتلا شده‌اند. چهار نوزاد از این شش نوزاد متعلق به گروه زنانی (مشکل از ۷۵ زن) بودند که سیفیلیس ثانویه داشتند. دو نوزاد دیگر نیز متعلق به گروه زنانی (مشکل از ۱۰۲ زن) بودند که سیفیلیس تأخیری زودهنگام داشتند. سیفیلیس مادرزادی عموماً مختص نوزادان مادرانی بود که بعد از هفته ۲۶ بارداری درمان نده بودند و احتمالاً بستگی به طول مدت و شدت عفونت در نوزاد دارد. Sheffield و همکارانش (۲۰۰۲b) دریافتند که بالا بودن تیتراهای سرولوژیک مادر، زایمان پیش از موعد و زایمان به فاصله کمی پس از درمان قبل از زایمان همگی عوامل

خطر سازی هستند که می‌توانند باعث شکست در درمان مادر (به منظور پیشگیری از عفونت نوزاد) شوند.

هیچ درمان تأیید شده‌ای وجود ندارد که بتواند در دوران بارداری جایگزین پنی‌سیلین شود. اریتروماکسین و آزیترومایسین می‌توانند بر روی مادر اثرات درمانی داشته باشند اما از آنجایی که عبورشان از جفت محدود است قادر نیستند از بروز بیماری مادرزادی به طور کامل پیشگیری کنند (Berman، ۲۰۰۴؛ Wendel، ۱۹۹۸؛ Zhou، ۲۰۰۷). علاوه بر این، در حال حاضر در کشورهای متعددی، سوش‌های مقاوم به ماکرولید T پالیدوم شیوع پیدا کرده‌اند (Stamm، ۲۰۱۵). سفالوسپورین‌ها ممکن است مفید باشند، اما اطلاعات در این زمینه محدود است (Liang، ۲۰۱۶). تتراسیکلین‌ها (شامل داکسی‌سیکلین) مؤثر می‌باشند اما به صورت کلی در طول بارداری توصیه نمی‌شوند چرا که احتمال تغییر رنگ دندان شیرین جنین وجود دارد.

در تمام زنان مبتلا به سیفیلیس، مشاوره و آزمایش HIV و سایر STDها توصیه می‌شود. بعد از درمان سیفیلیس، بررسی سرولوژیک برای شناسایی شکست درمانی، ۳ تا ۶ ماه بعد انجام شده و معمولاً تیتراهای RPR و VDRL، کاهش چهار برابری دارند. در زنان پر خطر از نظر عفونت مجدد، طی بارداری، تیتراهای سرولوژیک به صورت ماهانه اندازه‌گیری می‌شوند (Workowski، ۲۰۱۵).

در بعضی موارد، ممکن است زنی بدون علامت باشد اما تماس جنسی اخیر با فردی را ذکر کند که برایش سیفیلیس تشخیص داده شده است. این فرد باید از نظر بالینی و سرولوژیک مورد ارزیابی قرار گیرد. در صورتی که شریک جنسی وی تشخیص داده شود و تماس جنسی‌شان در طول ۹۰ روز قبل

جدول ۲-۶۵. پروتکل حساسیت‌زدایی خوراکی در بیمارانی که تست پوستی مثبت دارند

| دوز سوسپانسیون پنی سیلین ^a | مقدار ^b | دوز تجمعی | پنی سیلین ^a |
|--|--------------------|-----------|------------------------|
| (units/ml) | ml | units | (units) |
| ۱ | ۰/۱ | ۱۰۰ | ۱۰۰ |
| ۲ | ۰/۲ | ۲۰۰ | ۳۰۰ |
| ۳ | ۰/۴ | ۴۰۰ | ۷۰۰ |
| ۴ | ۰/۸ | ۸۰۰ | ۱۵۰۰ |
| ۵ | ۱/۶ | ۱۶۰۰ | ۳۱۰۰ |
| ۶ | ۳/۲ | ۳۲۰۰ | ۶۳۰۰ |
| ۷ | ۶/۴ | ۶۴۰۰ | ۱۲۷۰۰ |
| ۸ | ۱/۲ | ۱۲۰۰۰ | ۲۴۷۰۰ |
| ۹ | ۲/۴ | ۲۴۰۰۰ | ۴۸۷۰۰ |
| ۱۰ | ۴/۸ | ۴۸۰۰۰ | ۹۶۷۰۰ |
| ۱۱ | ۱ | ۸۰۰۰۰ | ۱۷۶۷۰۰ |
| ۱۲ | ۲ | ۱۶۰۰۰۰ | ۳۳۶۷۰۰ |
| ۱۳ | ۴ | ۳۲۰۰۰۰ | ۶۵۶۷۰۰ |
| ۱۴ | ۸ | ۶۴۰۰۰۰ | ۱۲۹۶۷۰۰ |

a: فاصله زمانی بین دوزها: ۱۵ دقیقه. کل زمان: ۳ ساعت و ۴۵ دقیقه. دوز تجمعی: ۱/۳ میلیون واحد. زمان تحت نظر داشتن بیمار: ۳۰ دقیقه قبل از تجویز وریدی پنی سیلین.

b: دوز مشخص دارو باید در تقریباً ۳۰ میلی لیتر آب رقیق شده و به صورت خوراکی تجویز شود.

برگرفته از Wendel و همکاران (۱۹۸۵)، با کسب اجازه.

شود توصیه می‌شود به روشی که در جدول ۲-۶۵ نشان داده شده است حساسیت‌زدایی انجام شده و سپس درمان با بنزاتین پنی سیلین G شروع شود (Wendel, ۱۹۸۵).

در اغلب زنان مبتلا به سیفیلیس اولیه و تقریباً نیمی از زنان دچار عفونت ثانویه، درمان با پنی سیلین منجر به واکنش جارش-هرگزایمر^۱ می‌شود که با آلرژی متفاوت است. در موارد زیادی همراه با این واکنش، انقباضات رحمی اتفاق می‌افتد که ممکن است با کاهش تأخیری ضربان قلب جنین همراه باشند. درمان این واکنش حمایتی است و با استفاده از تب بر در صورت نیاز، هیدراسیون، و مکمل اکسیژن انجام می‌شود (Klein, ۱۹۹۰). Myles و همکارانش (۱۹۹۸) در مطالعه خود بر روی ۵۰ زن باردار که به منظور درمان سیفیلیس بنزاتین پنی سیلین دریافت می‌کرده‌اند، شیوع واکنش جارین-هرگزایمر را ۴۰ درصد گزارش کردند. از میان ۳۱ زنی که تحت پایش الکترونیک بودند ۴۲٪ دچار انقباضات منظم رحمی (میانۀ شروع انقباضات ۱۰ ساعت بود) و ۳۹٪ دچار کاهش متغیر انقباضات (با میانۀ شروع ۸ ساعت) شدند. همگی انقباضات با گذشت ۲۴ ساعت از درمان فروکش کردند. به همین ترتیب، در جنین‌هایی که در سن زنده ماندن هستند، بعضی از افراد توصیه می‌کنند که اولین دوز آنتی‌بیوتیک در هنگام وضع حمل و زایمان انجام شود و پایش جنینی مداوم به مدت حداقل ۲۴ ساعت انجام شود (Rac, ۲۰۱۷). سایرین تنها در صورتی این موارد را توصیه می‌کنند که نشانه‌های سونوگرافیک سیفیلیس مادرزادی که قبلاً ذکر شد، یافت شوند (Duff, ۲۰۱۴; Wendel, ۲۰۰۲). در صورتی که این برنامه دوم انتخاب شود، به بیماران توصیه می‌شود که نشانه‌های واکنش را یافته و در صورت ایجاد، جهت ارزیابی‌های بیشتر اقدام کنند.

گنوره

گنوره هم‌چنان دومین بیماری متداولی است که در ایالات متحده گزارش می‌شود. از سال ۲۰۰۹، بروز گنوره در ایالات متحده افزایش پیدا کرده و در سال ۲۰۱۵، میزان ۱۲۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ بیمار گزارش شد (مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۶c). بالاترین میزان در زنان با هر نژادی، بین ۱۵ تا ۲۴

انجام شده باشد، این زن باردار با فرض سیفیلیس اولیه درمان می‌شود، حتی اگر بررسی سرولوژیک منفی باشد. در این مورد عفونت اولیه قبل از تبدیل سرمی در نظر گرفته می‌شود. در صورتی که تماس قبل از ۹۰ روز پیش ایجاد شده باشد، درمان براساس نتایج سرولوژیک انجام می‌شود (Workowski, ۲۰۱۵).

حساسیت به پنی سیلین

در زنانی که سابقه حساسیت به پنی سیلین دارند باید تحت چالش مرحله‌ای پنی سیلین خوراکی قرار گیرند یا برای مشخص شدن خطر آنافیلاکسی ناشی از ایمونوگلوبولین E (IgE) تست پوستی انجام شود. در صورتی که وجود حساسیت به پنی سیلین تأیید

1- Jarisch-Herxheimer reaction

تکثیر اسیدنوکلئیک (NAAT)^۱ استفاده کرد. در بسیاری از آزمایشگاه‌ها، NAATs جایگزین کشت شده است، و کیت‌هایی مخصوص جمع‌آوری نمونه واژن، اندوسرویکس، یا ادرار در دسترس می‌باشد. در این میان، نمونه‌های واژن یا دهانه رحم ترجیح داده می‌شوند، چرا که جمع‌آوری ادرار تا ۱۰ درصد کمتر عفونت‌ها را شناسایی می‌کند (Papp, ۲۰۱۴). در صورت استفاده از نمونه ادرار، جریان اولیه ادرار به جای وسط ادرار جمع‌آوری می‌شود. NAATs همچنین برای تشخیص بیماری رکتوم یا حلق توصیه می‌شود اما آزمایشگاه مربوطه باید عضو CLIA (اصلاحات بهبود آزمایشگاه بالینی) باشد و اصطلاحات مورد نیاز را بروی تست انجام دهد. در این محل‌های آناتومیک، کشت نیز در دسترس می‌باشد. تست‌های POC سریع برای گنوره، در دسترس می‌باشند اما هنوز به حساسیت یا ویژگی کشت یا NAAT نرسیده‌اند و در زنان باردار با دقت مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند (Herbst de Cortina, ۲۰۱۶).

درمان گنوره به دلیل توانایی *N* گنوره در ایجاد سریع مقاومت به آنتی‌بیوتیک، طی یک دهه اخیر تکامل پیدا کرده است. درمان کنونی عفونت گنوکوکی ساده در بارداری سفتریاکسون ۲۵۰mg عضلانی به علاوه یک گرم آزیترومایسین خوراکی است (Workowski, ۲۰۱۵). آزیترومایسین دارویی با مکانیسم فعالیت متفاوت علیه *N* گنوره است و عفونت همراه کلامیدیا را نیز درمان می‌کند. به بیماران آموزش داده می‌شود که به مدت ۷ روز بعد از این که خودشان و شریک جنسی‌شان درمان را تکمیل کردند، از رابطه جنسی پرهیز کنند. به عنوان یک رژیم جایگزین، در شرایطی که امکان تجویز سفتریاکسون وجود ندارد، می‌توان سفیکسیم ۴۰۰mg خوراکی به علاوه یک گرم آزیترومایسین تجویز کرد. در صورت آلرژی به سفالوسپورین، می‌توان دوز ۲۴۰mg عضلانی جنتامایسین را با ۲g آزیترومایسین خوراکی تجویز کرد. در زنانی که در سه ماهه اول تحت درمان گنوره قرار گرفتند یا هر زن غیر مبتلایی که از نظر عفونت گنوکوکی پر خطر است، تکرار تست در سه ماهه سوم توصیه شده است (آکادمی اطفال آمریکا، ۲۰۱۷).

در صورت تماس جنسی، درمان توصیه می‌شود. با توجه به رژیم تزریقی ترجیحی در حال حاضر، درمان سریع (که بعداً بحث خواهد شد)، انتخابی است که زیاد مطلوب نیست.

سالگی بود. در زنان باردار، شیوع آن به ۰/۶ درصد می‌رسد (Blatt, ۲۰۱۲). در اغلب زنان باردار عفونت گنوکوکی به مجاری تناسلی تحتانی-دهانه رحم، پیشابراه، و غدد دور پیشابراه و غدد وستیبولار - محدود می‌شود. سالیسیت حاد در دوران بارداری نادر است اما تعداد غیرمترقبه‌ای از عفونت‌های گنوکوکی منتشر مربوط به زنان بارداری می‌شود (Bleich, ۲۰۱۲).

عفونت گنوکوکی در تمامی دوران بارداری می‌تواند اثرات نامطلوبی به جا بگذارد. میان سرویسیت گنوکوکی درمان نشده با سقط عفونی و نیز وقوع عفونت پس از سقط عامدانه ارتباط وجود دارد (Burkman, ۱۹۷۶). در زنانی که در حین زایمان دچار عفونت با نایسریا گنوره می‌شوند شیوع زایمان پیش از موعد، پارگی زود هنگام پرده‌ها، کوریوآمینیوت و عفونت‌های پس از زایمان بیشتر است (Alger, ۱۹۸۸؛ Johnson, ۲۰۱۱).

انتقال عمودی گنوره عمدتاً در اثر تماس جنین با عفونت واژینال طی تولد رخ می‌دهد. عارضه غالب گنوره چشمی نوزاد است که می‌تواند منجر به اسکار قرینه، پارگی چشمی، و کوری شود. میزان انتقال بالاست و به ۴۰ درصد می‌رسد (Laga, ۱۹۸۶). به همین ترتیب، همانگونه که در فصل ۳۲ بحث شد، پروفیلاکسی چشمی برای نوزادان انجام می‌شود (Mabry-Hernandez, ۲۰۱۰).

■ غربالگری و درمان

غربالگری گنوره در تمامی زنانی که فعالیت جنسی داشته (از جمله زنان باردار) و در معرض خطر بالای ابتلا هستند توصیه می‌شود. عوامل خطر ساز عبارت‌اند از سن کمتر از ۲۵ سال، عفونت قبلی با گنوره، سایر STIها، تن‌فروشی، تعدد شرکای جنسی و یا شریک جنسی جدید، مصرف مواد و نژاد بومی آلاسکا یا سرخ‌پوست، یا اسپانیولی، عدم استفاده دائم از کاندوم (آکادمی اطفال آمریکا، ۲۰۱۷). در زنانی که نتیجه آزمونشان مثبت است باید در صورت امکان قبل از شروع درمان، غربالگری برای سیفلیس، عفونت کلامیدیا و HIV انجام شود. عفونت گنوکوکی شاخصی برای عفونت همزمان کلامیدیا می‌باشد. در صورتی که آزمایش کلامیدیا در دسترس نباشد با فرض مثبت بودن آن باید درمان انجام شود.

برای غربالگری گنوره در زنان می‌توان از کشت و یا آزمون

■ عفونت‌های منتشر گنوکوکی (DGI)

باکتری گنوکوکی می‌تواند سبب بروز عفونت‌های منتشر شود که به صورت ضایعات پوستی یا پوسچولار، آرترالژی، آرتریت عفونی نطاهر می‌کند. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها جهت درمان، تجویز سفتریاکسون ۱۰۰۰mg داخل عضلانی یا داخل وریدی (IV) هر ۲۴ ساعت به علاوه تک دوز یک گرمی آزیترومایسین را پیشنهاد کرده است (Workowski, ۲۰۱۵). درمان می‌بایست ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از بهبودی ادامه پیدا کند و سپس درمان به یک داروی خوراکی تغییر داده می‌شود تا ۱ هفته درمان تکمیل شود. تشخیص و شروع سریع درمان ضد میکروبی معمولاً پیامدهای مطلوبی در بارداری به همراه دارد (Bleich, ۲۰۱۲). منتزیت و اندوکاردیت به ندرت ممکن است بارداری را عارضه‌دار کنند، اما می‌توانند کشنده باشند (Bataskov, ۱۹۹۱; Burgis, ۲۰۰۶). برای درمان اندوکاردیت گنوکوکی، سفتریاکسون ۱ تا ۲ گرم داخل وریدی هر ۱۲ ساعت می‌بایست به مدت حداقل ۴ هفته و برای درمان منتزیت به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز ادامه یابد. برای درمان عفونت کلامیدیایی همراه، دوز یک گرمی آزیترومایسین توصیه شده است (Workowski, ۲۰۱۵).

عفونت‌های کلامیدیایی

کلامیدیا تراکوماتیس یک باکتری اجباری داخل سلولی است که دارای چندین استرئوتایپ است که یکی از آنها باعث لنفوگرانولوم ونروم (LGV)^۱ می‌شود. شایع‌ترین سویه‌های این باکتری آنهایی هستند که فقط قادرند به اپی‌تلیوم استوانه‌ای یا ترانزیشنال بچسبند و باعث ایجاد عفونت دهانه رحم شوند. عفونت کلامیدیایی شایع‌ترین بیماری عفونی در ایالات متحده است و تعداد موارد آن در سال ۲۰۱۵، ۶۴۶ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ زن بوده است (CDC, ۲۰۱۶).

یک سوم موارد بیماری در زنان باردار خود را به صورت سندرم اورترال، اورتریت و یا عفونت غدد بارتولین نشان می‌دهد، اگرچه در اغلب زنان باردار، عفونت بی‌علامت است (Peipert, ۲۰۰۳). سرویسیت موکوسی-چرکی می‌تواند ناشی از عفونت با کلامیدیا یا گنوکوک و یا هر دوی اینها باشد. این بیماری همچنین می‌تواند خود را به صورت ترشح زیاده از حد موکوس توسط غدد اندوسرویکال طبیعی تحت تأثیر هورمون‌ها نشان دهد. سایر عفونت‌ها کلامیدیایی که معمولاً در دوران بارداری دیده

نمی‌شوند عبارت‌اند از اندومتريت، سالپنژیت، آرتریت واکنشی و سندرم رابنر.

در مورد نقش عفونت کلامیدیایی در ایجاد عوارض در دوران بارداری اختلاف نظر وجود دارد. در تعداد اندکی از مطالعات ارتباطی میان کلامیدیا تراکوماتیس و سقط گزارش شده است و در اغلب مطالعات چنین ارتباطی وجود نداشته است (Boud, ۲۰۱۱; Coste, ۱۹۹۱; Pauku, ۱۹۹۹). این که آیا عفونت درمان شده دهانه رحم باعث افزایش خطر زایمان پیش از موعد، پارگی زودرس پرده‌ها و مرگ‌ومیر پری‌ناتال می‌شود یا خیر هنوز مورد سؤال است (Andrews, ۲۰۰۰; Blas, ۲۰۰۶; Johnson, ۲۰۱۱; Moodley, ۲۰۱۷; Silva, ۲۰۱۱). عفونت کلامیدیایی با افزایش خطر کوریوآمینیوت و یا عفونت لگنی به دنبال زایمان سزارین همراه نیست (Berman, ۱۹۸۷; Gibbs, ۱۹۸۷). از سوی دیگر Hoyme و همکارانش (۱۹۸۶) ارتباط متريت رحمی تأخیری پس از زایمان را با عفونت کلامیدیا گزارش کرده‌اند. این سندرم ۲-۳ هفته پس از زایمان دیده می‌شود و با متريت زودرس پس از جراحی متفاوت است. مشخصات این سندرم عبارت‌اند از خونریزی و یا ترشح واژینال، تب خفیف، درد پایین شکم و تندرنس رحم.

عفونت برای نوزاد خطر بیشتری نسبت به مادر ایجاد می‌کند. در ۸ تا ۴۴ درصد نوزادانی که به روش واژینال از زنان مبتلا متولد می‌شود، انتقال عمودی موجب عفونت می‌شود (Rosenman, ۲۰۰۳). در میان عفونت‌های نوزادی، کنژنکتیویت شایع‌ترین مورد است (فصل ۳۲). انتقال پری‌ناتال به نوزادان نیز می‌تواند موجب پنومونی شود.

■ غربالگری و درمان

در حال حاضر کارگروه سرویس پیشگیری ایالات متحده (LeFevre, ۲۰۱۴) و آکادمی اطفال آمریکا و کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷) توصیه می‌کند که در همه زنان در ویزیت اول پره‌ناتال، غربالگری کلامیدیا انجام شود. این کالج همچنین توصیه می‌کند که در افرادی که در سه ماهه اول درمان شده‌اند؛ تمام زنان ۲۵ سال یا کمتر؛ و افراد بالای ۲۵ سالی که عوامل رفتاری همانند عوامل خطر گنوره را دارند، در سه ماهه سوم نیز بررسی انجام شود. در مطالعه‌ای بر روی عفونت‌های کلامیدیایی

۱. Lymphogranuloma Venereum

جدول ۳-۶۵. درمان عفونت کلامیدیا تراکوماتیس در دوران بارداری

| دوز و دوز | رژیم |
|---|------------------|
| آزیترومایسین، ۱ گرم خوراکی به صورت دوز منفرد | رژیم‌های ارجح |
| آموکسی‌سیلین، ۵۰۰ میلی گرم خوراکی، ۳ بار در روز به مدت ۷ روز | رژیم‌های جایگزین |
| یا | |
| آزیترومایسین، ۵۰۰ میلی گرم خوراکی، ۴ بار در روز به مدت ۷ روز | |
| یا | |
| آزیترومایسین اتیل سوکسینات، ۸۰۰ میلی گرم خوراکی، ۴ بار در روز به مدت ۷ روز | |
| یا | |
| آزیترومایسین، ۲۵۰ میلی گرم خوراکی، ۴ بار در روز به مدت ۱۴ روز | |
| یا | |
| آزیترومایسین اتیل سوکسینات، ۴۰۰ میلی گرم خوراکی، ۴ بار در روز به مدت ۱۴ روز | |

برگرفته از Workowski، ۲۰۱۵

درمان سریع شریک جنسی^۱

CDC (۲۰۰۶a) به منظور پیشگیری از انتقال STD، دستورالعمل‌هایی را برای درمان سریع شریک جنسی (EPT) فراهم کرده است که توسط کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۵) نیز توصیه شده است. در این نوع درمان، نسخه‌ای برای درمان شریک جنسی، به بیمار شناسایی شده، تحویل داده می‌شود. این نسخه بدون ارزیابی شریک جنسی یا مشاوره تخصصی، توسط بیمار به شریک جنسی‌اش تحویل داده می‌شود. EPT به صورت مطلوب جایگزین راهکارهای سنتی مانند ارجاع استاندارد بیمار و غربالگری سایر STDها نمی‌شود.

در صورت تماس جنسی با فرد مبتلا به عفونت کلامیدیا، درمان به روش EPT قابل قبول است. با ایجاد دستورالعمل‌های جدیدی که تزریق سفتریاکسون را توصیه می‌کنند، EPT برای درمان گونه زیاد مطلوب نیست مگر این که شریک جنسی به دنبال درمان نرود (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها؛ ۲۰۱۶a). برای ارزیابی این راهکار برای تریکومونیازیس، اطلاعات کمتری در دسترس می‌باشد (Kissinger، ۲۰۰۶؛ Schwebke، ۲۰۱۰). EPT برای سیفیلیس توصیه نمی‌شود (Workowski، ۲۰۱۵). با این که EPT توسط CDC تأیید شده است، در بسیاری از ایالت‌ها قانونی نمی‌باشد. علاوه بر این، هنگامی که وضعیت

مکرر در زنان، میزان عفونت مجدد، ۱۴ درصد بود و اکثر این افراد در ۸ تا ۱۰ ماه اول عود کردند (Hosenfeld، ۲۰۰۹). تشخیص عمدتاً به کمک کشت و یا NAAT صورت می‌گیرد. در مقایسه با روش‌های جدید NAAT از قبیل PCR، کشت گران‌تر بوده و دقت کمتری دارد (Greer، ۲۰۰۸). در میان نمونه‌های NAAT، نمونه‌های واژینال یا دهانه رحم ترجیح داده می‌شوند چرا که ممکن است جمع‌آوری ادرار، ۱۰ درصد عفونت‌های کمتری را شناسایی کند (Papp، ۲۰۱۴؛ Wiesenfeld، ۲۰۱۷). با این حال، Roberts و همکاران (۲۰۱۱)، در بیش از ۲۰۰۰ زن باردار، NAAT بر روی نمونه ادرار با ترشحات دهانه رحم مقایسه کردند و به نتایج مشابهی دست یافتند. همانند گونه، باید اولین بخش جریان ادرار جمع‌آوری شود.

رژیم‌های درمانی که در حال حاضر توصیه می‌شوند در جدول ۳-۶۵ نشان داده شده‌اند. آزیترومایسین خط اول درمان بوده و استفاده از آن در دوران بارداری بی‌خطر و مؤثر است. استفاده از فلوروکینولون‌ها و داکسی‌سایکلین در دوران بارداری ممنوع است زیرا می‌توانند باعث سمیت کبدی شوند. توصیه می‌شود ۳-۴ هفته پس از تکمیل درمان و مجدداً ۳ ماه بعد از درمان، مجدداً آزمایش بررسی کلامیدیا انجام شود. در افراد پر خطر، غربالگری سه ماهه سوم توصیه شده است (Workowski، ۲۰۱۵).

1- expedited partner therapy

• قانونی این روش نامشخص باشد یا از استانداردهای بالینی جامعه که به صورت رسمی پذیرفته شده است، خارج باشد، احتمال اقامه دعوی در صورت بروز پیامدهای نامطلوب بالا می‌رود (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۰۶a). وضعیت قانونی EPT در هر یک از ۵۰ ایالات را می‌توان در آدرس <http://www.cdc.gov/std/ept/legal/default.htm> یافت.

■ لنفوگرانولوم ونروم

سروتیپ‌های L₁، L₂، L₃ از C تراکوماتیس سبب بروز لنفوگرانولوم و نوروم (LGV) می‌شوند. عفونت تناسلی اولیه گذرا بوده و به ندرت شناسایی می‌شود و موجب انتقال عمودی به جنین نمی‌شود. این حالت ممکن است با شانکروید اشتباه گرفته شود. به صورت کلاسیک، آدنیت اینگوینال در دو سمت رباط اینگوینال به وجود می‌آید و موجب "نشانه شیار"^۱ می‌شود. گاهی این غدد چرکی می‌شوند. در نهایت ممکن است سیستم لنفاوی مجاری تناسلی تحتانی و بافت‌های اطراف رکتوم نیز درگیر شده و دچار اسکروزوفیروز شوند. این وضعیت می‌تواند منجر به الفاتیازیس دریچه‌ای و تنگی شدید رکتوم شود. همچنین ممکن است در رکتوم، پرینه و وولو فیستول ایجاد شود.

به منظور درمان در دوران بارداری، اریتروماکسین، ۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی، ۴ بار در روز، به مدت ۲۱ روز تجویز می‌شود (Workowski، ۲۰۱۵). برخی صاحب‌نظران تجویز آزیترومایسین ۱ گرم خوراکی هفتگی به مدت ۲۱ روز را توصیه می‌کنند، هر چند یافته‌های مؤید مؤثر بودن این درمان، نادر هستند.

ویروس هرپس سیمپلکس

این ویروس موجب ایجاد خطر بالاتری برای نوزاد نسبت به مادر می‌شود. بنابراین راهکارهایی برای کاهش میزان انتقال عمودی فراهم شده است.

■ بیماری در بالغین

دو نوع ویروس هرپس سیمپلکس براساس تفاوت‌های ایمنولوژیک از هم افتراق داده می‌شوند. با این حال، شباهت توالی DNA این دو ویروس قابل توجه است و بنابراین، عفونت قبلی با یکی از انواع این ویروس موجب کاهش عفونت اولیه با نوع دیگر می‌شود. HSV نوع ۲ تقریباً به صورت انحصاری از

مجاری تناسلی جدا می‌شود و معمولاً از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود. نوع ۱ مسئول اکثر عفونت‌های غیر تناسلی می‌باشد و معمولاً در کودکی کسب می‌شود. با این حال، بیش از نیمی از موارد جدید هرپس ژنیتال در نوجوانان در بزرگسالان جوان توسط عفونت HSV-1 به وجود می‌آید (Bernstein، ۲۰۱۳). به نظر می‌رسد که این افزایش شیوع بیماری تناسلی HSV-1، ناشی از افزایش مقاربت‌های دهانی - تناسلی باشد. توضیح دیگر این است که در اثر بهبود شرایط زندگی و بهداشت، اکتساب HSV-1 در کودکی کاهش پیدا کرده است (Bradley، ۲۰۱۴؛ Xu، ۲۰۰۷). افراد جوان بدون مواجهه قبلی و بدون آنتی‌بادی‌های HSV-1، مستعد ابتلای HSV ۱ و ۲ از طریق تناسلی می‌شوند.

ویروس هرپس سیمپلکس تناسلی حدود ۵۰ میلیون نوجوان و بزرگسال را مبتلا می‌سازد (Workowski، ۲۰۱۵). اکثر زنان از عفونتشان آگاهی ندارند، اما شیوع سرمی HSV-2 از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۰ در میان زنان سفیدپوست غیر اسپانیولی در ایالات متحده ۱۵/۳ درصد و در میان زنان سیاهپوست، ۵۳ درصد بود (Fanfair، ۲۰۱۴؛ Schulte، ۲۰۱۴). در مطالعه‌ای بر روی ۱۶۰۰۰ زن باردار بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰، شیوع سرمی کلی HSV-2، ۱۶ درصد، و HSV-1، ۶۶ درصد گزارش شد (Delaney، ۲۰۱۴). در زنان بارداری که مبتلا نیستند، ۴ تا ۵ درصد احتمال ابتلا به HSV-1 یا HSV-2 در طی بارداری وجود دارد (Brown، ۱۹۹۷؛ Kulhanjian، ۱۹۹۲). در افرادی که HSV-1 سرم مثبت است، احتمال ابتلا به HSV-2 به ۲ درصد می‌رسد (Brown، ۱۹۹۷).

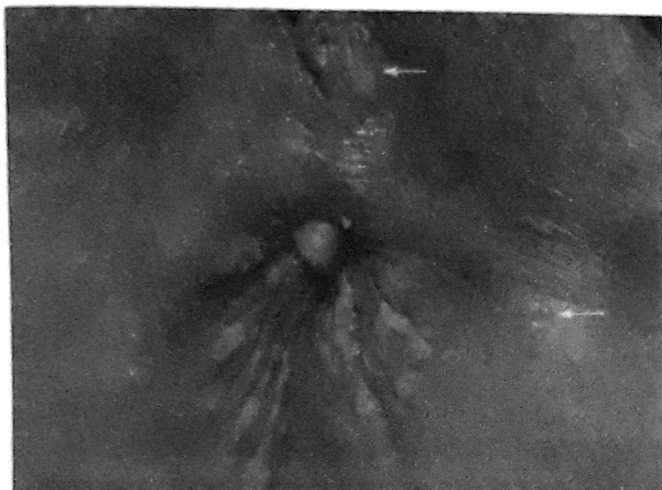
تظاهرات بالینی

HSV-1 و HSV-2 پس از انتقال از طریق تناسلی - تناسلی یا دهانی - تناسلی در محل ورود شروع به تکثیر می‌کنند. به دنبال عفونت مخاطی پوستی، ویروس به صورت رتروگراد و از راه اعصاب حسی شروع به انتشار می‌کند و در اعصاب جمجمه‌ای و یا عقده‌های نخاعی خلفی به صورت نهفته باقی می‌ماند. عفونت HSV را می‌توان به سه گروه تقسیم‌بندی کرد:

- ۱- نخستین اپیزود عفونت اولیه^۲ به مواردی گفته می‌شود که ۲ یا HSV-1 را می‌توان از ترشحات تناسلی به دست آورد در

1- groove sign

2- First episode primary infection



تصویر ۵-۶۵ نخستین اپیزود عفونت تناسلی اولیه با ویروس هرپس سیمپلکس. وزیکول‌ها و زخم‌ها توسط پیکان نشان داده شده‌اند. زخم‌های کوچکی در اطراف مقعد وجود دارند. معمولاً ضایعات مشابهی در ولوو نیز دیده می‌شوند.

HSV-2 رخ می‌دهد (در مقایسه با HSV-1). میزان عود در طول نخستین سال پس از عفونت اولیه شایع‌تر بوده و به تدریج طی چندین سال کاهش می‌یابد (Benedetti, ۱۹۹۹). زنان بارداری که سابقه قبلی HSV تناسلی دارند اغلب دچار عود می‌شوند (Sheffield, ۲۰۰۶).

انتشار ویروسی بدون علامت به حالتی گفته می‌شود که در آن یافته‌های بالینی وجود ندارد. در اغلب زنان مبتلا به عفونت، ویروس به طور متناوب انتشار می‌یابد و اغلب موارد انتقال HSV به شریک جنسی در حین انتشار ویروس در غیاب علائم بالینی اتفاق می‌افتد.

■ انتقال عمودی

این ویروس می‌تواند از سه طریق به جنین / نوزاد منتقل شود: ۱) حول‌وحوش زایمان در ۸۵ درصد موارد، ۲) بعد از زایمان در ۱۰ درصد موارد، یا ۳) داخل رحم در ۵ درصد موارد (James, ۲۰۱۵). همانطور که در فصل ۱۸ بحث شد، شواهد مطرح‌کننده ارتباط واضحی بین عفونت HSV و سقط نمی‌باشد (Zhou, ۲۰۱۵). انتقال حول و حوش زایمان، شایع‌ترین روش عفونت

حالی که آنتی‌بادی علیه ۲ یا HSV-1 وجود ندارد. دوره کمون به صورت تبییک ۸-۶ روز (طیف ۱ تا ۲۶ روز) به طول می‌انجامد و پس از آن "تظاهرات کلاسیک" بیماری بروز می‌کند. مشخصه این تظاهر کلاسیک بثورات پاپولار خارش‌دار و یا همراه با احساس سوزن سوزن شدن است که به تدریج دردناک و وزیکولار می‌شوند. ضایعات متعدد ولوو و پرینه ممکن است به هم پیوندند (تصویر ۵-۶۵) آدنوپاتی اینگوینال ممکن است شدید باشد. بیماری در بسیاری از زنان با ضایعات تبییک بروز نمی‌کند. در عوض ممکن است به شکل یک منطقه خارش‌دار یا دردناک کوچک یا به شکل برش چاقو تظاهر یابد. درگیری دهانه رحم شایع است ولی ممکن است از لحاظ بالینی مخفی بماند. علائم سیستمیک شبه آنفلوآنزایی شایع هستند و به نظر می‌رسد ناشی از ویرمی باشند. در برخی موارد به علت شدت بیماری، بستری کردن بیمار ضرورت می‌یابد. بیمار ممکن است دچار هپاتیت، انسفالیت و یا پنومونی شود، با این حال بیماری منتشر نادر است. کلیه علائم و نشانه‌های بیماری طی ۴-۲ هفته ناپدید می‌شوند. به جای این علایم کلاسیک، درصد عفونت‌های تناسلی اولیه بدون علامت HSV-2 به ۹۰ درصد نیز می‌رسد (Fanfair, ۲۰۱۳).

نخستین اپیزود عفونت غیر اولیه^۱: این تشخیص هنگامی مطرح می‌شود که از بیماری که دارای آنتی‌بادی سرمی علیه یک نوع HSV است، نوع دیگر HSV به دست آید. عموماً در اینگونه عفونت‌ها تعداد ضایعات کمتر بوده، تظاهرات بالینی خفیف‌تر هستند، درد کمتری وجود دارد و طول مدت ضایعات و انتشار ویروس کوتاه‌تر است. این حالت احتمالاً به علت ایمنی ناشی از آنتی‌بادی‌های متقاطع (مثلاً به دنبال عفونت با HSV-1 در دوران کودکی) اتفاق می‌افتد.

بیماری دوباره فعال شده به حالتی اطلاق می‌شود که در آن ویروس HSV-1 یا ۲- جدا شده از ترشحات تناسلی بیمار و آنتی‌بادی موجود در سرم با هم همخوانی دارند. فعال شدن مجدد در دوران نهفتگی، که در آن ذرات ویروسی در گانگلیون‌های عصبی تجمع کرده‌اند، شایع بوده و ناشی از محرک‌های گوناگونی است که هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. این ضایعات معمولاً تعدادشان کمتر بوده، حساسیت کمتری داشته و دوره انتشار ویروس از آنها در مقایسه با عفونت اولیه کوتاه‌تر است. این ضایعات به صورت تبییک در همان محل ضایعات اولیه عود می‌کنند. عود بیماری تناسلی بیشتر در اثر

1- First episode nonprimary infection

است. در این روش، جنین با ویروس‌های دهانه رحم یا مجرای تناسلی تحتانی مواجهه می‌یابد. HSV ۱ یا ۲ بعد از پارگی پرده‌ها، به رحم تهاجم می‌کند یا در هنگام وضع حمل در اثر تماس منتقل می‌شود. عموماً نوزاد آلوده می‌شود، اما موارد نادری از اندومتريت مادری نیز گزارش شده است (Hollier, ۱۹۹۷؛ McGill, ۲۰۱۲). تظاهرات نوزادی متفاوت هستند. در ابتدا، عفونت ممکن است به پوست، چشم، یا دهان محدود باشد که به آن بیماری SEM گفته می‌شود و در حدود ۴۰ درصد موارد رخ می‌دهد. سپس، درگیری دستگاه عصبی مرکزی به صورت انسفالیت در ۳۰ درصد موارد دیده می‌شود. نهایتاً بیماری منتشر با درگیری اعضای مهم متعدد، در ۳۲ درصد موارد رخ می‌دهد. عفونت موضعی معمولاً پیامد خوبی دارد. برعکس، عفونت منتشر حتی در صورت درمان با آسیکلویر میزان مرگومیر حدود ۳۰ درصدی دارد (Corey, ۲۰۰۹؛ Kimberlin, ۲۰۱۱). در میان افرادی که از عفونت مغزی یا منتشر جان سالم به در برده‌اند، در ۲۰ تا ۵۰ درصد موارد، عوارض جدی تکاملی و دستگاه عصبی مرکزی بروز پیدا می‌کند. میزان عفونت نوزادی، ۵/۰ تا ۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰ تولد در ایالات متحده می‌باشد (Flagg, ۲۰۱۰؛ Mahnert, ۲۰۰۷). اکثر نوزادان مبتلا، از مادرانی به دنیا می‌آیند که سابقه‌ای از عفونت HSV را ذکر نمی‌کنند (Gardella, ۲۰۱۰). احتمال عفونت نوزادی با وجود HSV در مجرای تناسلی، نوع HSV، اقدامات تهاجمی مامایی، و مرحله عفونت مادری در ارتباط است (Brown, ۲۰۰۵، ۲۰۰۷). به عنوان مثال، نوزادانی که از زنانی به دنیا می‌آیند که نزدیک زمان وضع حمل دچار HSV تناسلی می‌شوند، با احتمال ۳۰ تا ۵۰ درصد مبتلا می‌شوند. این موضوع به علت بار ویروسی بیشتر و عدم وجود آنتی‌بادی‌های حفاظتی جفت می‌باشد (Brown, ۱۹۹۷، ۲۰۰۰). در زنانی که دچار HSV راجعه هستند، کمتر از یک درصد احتمال عفونت نوزادی وجود دارد (Pasternak, ۲۰۱۰؛ Prober, ۱۹۸۷).

انتقال بعد از زایمان شایع نیست و از طریق تماس با مادر مبتلا، اعضای خانواده، یا پرسنل مراقبت بهداشتی ایجاد می‌شود. تظاهر بالینی همانند انتقال حول‌وحوش زایمان است.

انتقال داخل رحمی HSV-1 و HSV-2 نادر است و به عنوان بخشی از مجموعه عفونت‌های TORCH (توکسوپلاسموز، سایر، سرخچه، سیتومگالوویروس، ویروس هرپس) محسوب می‌شود. عفونت HSV داخل رحم به صورت کلاسیک منجر به درگیری پوست (تاول، اسکار)، دستگاه عصبی

مرکزی (هیدرانسفال، کوچکی سر، کلسیفایسیون داخل جمجمه)، یا چشم (کورئوریتینیت، کوچکی چشم) می‌شود (Marquez, ۲۰۱۱). در صورتی که این یافته‌ها در سونوگرافی دیده شوند، سریعاً تست‌های سرولوژیک ویروسی انجام می‌شود (بعداً شرح داده خواهد شد). بررسی PCR نمونه آمنیوستتر، ابزار بالقوه دیگری است (Diguett, ۲۰۰۶).

■ تشخیص

بسیاری از سازمان‌ها غربالگری روتین HSV در زنان باردار بی‌علامت را توصیه نمی‌کنند (کالج زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۶b، Workowski, ۲۰۱۵؛ کارگروه سرویس پیشگیری ایالات متحده، ۲۰۱۶). با این حال، در افرادی که ضایعه بالینی مشکوک دارند، تشخیص باید توسط تست‌های آزمایشگاهی تأیید شود. آزمایش‌های HSV که در دسترس می‌باشند عبارتند از آزمایش‌های ویروس‌شناسی یا سرولوژی مخصوص انواع HSV. آزمایش‌های ویروس‌شناسی مستقیم بر روی نمونه‌ای که از ضایعات پوستی مخاطی برداشته شده انجام می‌شوند. بهتر است کشت سلولی و PCR انجام شود. روش PCR حساسیت بیشتری داشته و نتیجه آن عموماً طی ۲-۱ روز حاضر می‌شود و کار با نمونه آسان‌تر است. با همه این‌ها میزان حساسیت آزمایش جداسازی HSV نسبتاً پایین است چرا که ضایعات و زیکولار اولیه زخمی شده و در زمان عود دلمه می‌بندند و به دست آمدن نتایج جداسازی ویروس ممکن است ۷ تا ۱۴ روز به طول انجامد (Strick, ۲۰۰۶). صرف‌نظر از این که چه آزمایشی برای شناسایی HSV صورت می‌گیرد باید نوع ویروس HSV مشخص شود (LeGoff, ۲۰۱۴). منفی بودن نتایج کشت یا PCR ردکننده وجود عفونت نیست. نتایج منفی کاذب نادرند.

سیستم‌های بررسی سرولوژیک متعددی برای شناسایی آنتی‌بادی علیه گلیکوپروتئین‌های G1 و G2 ویروس هرپس سیمپلکس وجود دارد. این پروتئین‌ها سبب تحریک بروز پاسخ آنتی‌بادی اختصاصی به ترتیب علیه عفونت HSV-1 و HSV-2 می‌شوند و با اطمینان این دو عفونت را از یکدیگر افتراق می‌دهند. آنتی‌بادی‌های IgG ۱ تا ۲ هفته بعد از عفونت اولیه به وجود آمده و باقی می‌مانند. بدین ترتیب، امکان تأیید عفونت بالینی و شناسایی حاملین بی‌علامت فراهم می‌شود. پزشکان می‌بایست درخواست انجام آرایه اختصاصی بر پایه گلیکوپروتئین G را حین انجام آزمون سرولوژی درخواست کنند. حساسیت این

آمنیوستیز، نمونه‌گیری خون بندناف از طریق پوست یا نمونه‌برداری پرز کوریونی از طریق شکم انجام می‌شود. اما در صورت وجود ضایعات فعال، پایش الکترونیک داخلی در طول زایمان توصیه نمی‌شود. بهتر است اقداماتی که از راه گردن رحم انجام می‌شوند تا زمانی که ضایعات بهبود یافتند، به تأخیر انداخته شود (ACOG، ۲۰۱۶b).

■ پیشگیری از انتشار ویروس در حوالی زایمان

در زنانی که ضایعات تناسلی فعال یا علایم پیش در آمدی دارند، به منظور کاهش احتمال انتقال عمودی، وضع حمل سزارین انجام می‌شود (ACOG، ۲۰۱۶b). تعدادی از مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که شروع سرکوب عفونت با آسیکلوویر یا والاسیکلوویر در هفته ۳۶ بارداری احتمال بروز عفونت در زمان ترم و در نتیجه نیاز به انجام زایمان سزارین را کاهش می‌دهد (Hollier، ۲۰۰۸). این درمان‌ها همچنین باعث کاهش انتشار ویروس می‌شوند (Scott، ۲۰۰۲؛ Sheffield، ۲۰۰۶؛ Watts، ۲۰۰۳). Sheffield و همکارانش (۲۰۰۳) پژوهش‌هایی را که در زمینه تجویز آسیکلوویر از هفته ۳۶ تا زمان زایمان به منظور پیشگیری از عفونت انجام شده بود به طور سیستمیک مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که درمان سرکوب‌گرانه هنگام زایمان با کاهش قابل توجه موارد عود بالینی HSV، موارد زایمان سزارین ناشی از عود HSV، مجموع موارد شناسایی شده HSV و انتشار بدون علامت عفونت می‌شود. مطالعات بعدی که در آنها از درمان سرکوب‌گرانه با والاسیکلوویر استفاده شده بود نیز نتایج مشابهی را نشان دادند (Andrews، ۲۰۰۶؛ Sheffield، ۲۰۰۶). با توجه به این پژوهش‌ها، کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶b) توصیه می‌کند در زنانی که به هر نحوی دچار عود عفونت در دوران بارداری می‌شوند از سن ۳۶ هفتگی یا پس از آن درمان ضدویروسی انجام شود. مشخص نیست که آیا در زنانی که پیش از بارداری (و نه در دوران بارداری) دچار بروز عفونت شده‌اند نیز درمان سرکوب‌گرانه لازم است یا نه. قابل ذکر است که علیرغم سرکوب ضد ویروسی مادر، موارد متعددی از عفونت هرپس نوزادی غیر معمول گزارش شده است (Pinninti، ۲۰۱۲).

در هنگام بستری برای زایمان باید از زنانی که دارای سابقه HSV هستند در مورد وجود نشانه‌های پیش در آمد عفونت از قبیل احساس خارش یا سوزش وولو سؤال شود. وولو، واژن و

آزمون‌ها ۹۰ تا ۱۰۰ درصد و اختصاصی بودن آنها ۹۹ تا ۱۰۰ درصد است (Wald، ۲۰۰۲). تست تشخیص آنتی‌بادی IgM، آزمون مفیدی نیست.

■ درمان

برای درمان نخستین اپیزود هرپس تناسلی در زنان غیر باردار از آسیکلوویر، فامسیکلوویر و یا والاسیکلوویر استفاده می‌شود. داروهای خوراکی و تزریقی باعث تخفیف عفونت بالینی و دوره انتشار ویروس می‌شوند. همچنین برای کاهش عود عفونت و کاهش انتقال به شریک جنسی از درمان‌های سرکوب‌گرانه استفاده می‌شود (Corey، ۲۰۰۴).

استفاده از آسیکلوویر برای درمان زنان باردار بی‌خطر است (Briggs، ۲۰۱۵). در سال ۱۹۹۰ کارخانه سازنده آسیکلوویر و والاسیکلوویر به ثبت پیامدهای مواجهه با این داروها طی بارداری پرداخت. بیش از ۷۰۰ نوزاد که در سه ماهه اول جنینی با این داروها مواجهه داشته‌اند مورد بررسی قرار گرفتند و هیچگونه افزایش عوارض نامطلوب در آنها مشاهده نشد (Stone، ۲۰۰۴). در حال حاضر علیرغم وجود بانک اطلاعاتی بارداری، داده‌ها در مورد فامسیکلوویر کافی نیستند. (۶۶۸۲-۶۶۹-۱۸۸۸-۱)

در زنانی که بیماریشان برای نخستین بار در دوران بارداری ظاهر می‌شود می‌توان به منظور تخفیف علائم و کاهش دوره انتشار ویروس از درمان‌های ضدویروسی استفاده کرد (جدول ۴-۶۵). در زنانی که همزمان دچار عفونت HIV نیز هستند ممکن است دوره درمان طولانی‌تر باشد. برای بیمارانی که دچار عفونت شدید و یا منتشر HSV هستند می‌توان از آسیکلوویر وریدی، ۱۰-۵ mg/kg، هر ۸ ساعت به مدت ۷-۲ روز استفاده کرد تا علائم بالینی بیمار بهبود یابند. پس از درمان وریدی باید درمان ضدویروسی خوراکی تجویز شود به گونه‌ای که کل دوره درمان بیمار حداقل ۱۰ روز به طول انجامد (Workowski، ۲۰۱۵). در صورت ناراحتی شدید، مسکن‌های خوراکی و بی‌حس کننده‌های موضعی، تا حدودی موجب بهبودی شده و احتباس ادراری با کاتتر مثانه مداوم درمان می‌شود.

در مورد عفونت‌های مکرر HSV طی بارداری، درمان ضد ویروسی عمدتاً برای تسکین درد انجام می‌شود (جدول ۴-۶۵). مقاومت به آسیکلوویر ناشایع است اما عمدتاً توسط HSV-2 و در بیمارانی دچار سرکوب ایمنی ایجاد می‌شود (Andrei، ۲۰۱۳). طی بارداری، حتی در صورت وجود ضایعات فعال تناسلی،

| جدول ۴-۶۵. درمان‌های ضدویروسی برای عفونت با ویروس هرپس در دوران بارداری | |
|---|---|
| اندیکاسیون | توصیه‌های دوران بارداری |
| عفونت اولیه یا اولین اپیزود عفونت | آسیکلوویر، ۴۰۰ میلی گرم خوراکی، ۳ بار در روز به مدت ۷-۱۰ روز یا والاسیکلوویر، ۱ گرم خوراکی، ۲ بار در روز به مدت ۷-۱۰ روز |
| عفونت راجعه علامتدار (درمان اپیزودی) | آسیکلوویر، ۴۰۰ میلی گرم خوراکی، ۳ بار در روز به مدت ۵ روز یا آسیکلوویر، ۸۰۰ میلی گرم خوراکی، ۲ بار در روز به مدت ۵ روز |
| | یا آسیکلوویر، ۸۰۰ میلی گرم خوراکی، ۳ بار در روز به مدت ۲ روز |
| | یا والاسیکلوویر، ۵۰۰ میلی گرم خوراکی، ۲ بار در روز به مدت ۳ روز |
| سرکوب روزانه | یا والاسیکلوویر، ۱ گرم خوراکی، یک بار در روز به مدت ۵ روز آسیکلوویر، ۴۰۰ میلی گرم خوراکی، ۳ بار در روز از هفته ۳۶ تا زمان زایمان یا والاسیکلوویر، ۵۰۰ میلی گرم خوراکی، ۲ بار در روز از هفته ۳۶ تا زمان زایمان |

برگرفته از مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۰b

در صورت پارگی زودرس پرده‌ها با انتشار صعودی منجر به عفونت نوزاد شوند، وجود ندارد. Major و همکارانش (۲۰۰۳) در پژوهش خود بر روی ۲۹ زن که سن بارداریشان کمتر از ۳۱ هفته بود و دچار پارگی زودرس پرده‌ها شده بودند از درمان انتظاری استفاده کردند. در میان این زنان هیچ موردی از HSV نوزادی وجود نداشت و حداکثر خطر عفونت، طبق محاسبات، ۱۰ درصد بود. تجویز درمان ضدویروسی در این شرایط توصیه می‌شود. در زنانی که در هنگام زایمان دچار عود بالینی عفونت می‌شوند هیچ مدت زمان مشخصی را نمی‌توان تعیین کرد که بتوان گفت در صورت سپری شدن این مدت زمان پس از پارگی پرده‌ها دیگر زایمان سزارین برای نوزادی سودی در بر نخواهد داشت (ACOG، ۲۰۱۶d).

زنانی که مبتلا به عفونت فعال HSV هستند در صورتی که ضایعه فعال HSV بر روی پستانشان نداشته باشند می‌توانند به

دهانه رحم باید به دقت معاینه شوند، و در زنانی که ضایعات تناسلی ندارند، وضع حمل یا زایمان ادامه می‌یابد. استفاده از الکتروود سر جنین می‌تواند موجب افزایش احتمال انتقال شود. اما، در صورت نیاز و در صورت عدم وجود ضایعات فعال، تعبیه الکتروود منطقی به نظر می‌رسد (ACOG، ۲۰۱۶b).

بایستی از ضایعات مشکوک کشت انجام شود یا آزمون PCR بر روی آنها انجام گردد. در زنانی که ضایعات واژینال فعال و یا علائم پیش درآمد دارند انجام سزارین اندیکاسیون دارد. در زنانی که دارای سابقه عفونت HSV هستند ولی در هنگام زایمان بیماری فعال تناسلی ندارند انجام سزارین توصیه نمی‌شود. همچنین وجود ضایعه فعال در نواحی غیرتناسلی اندیکاسیون زایمان سزارین نیست. در این حالت روی ضایعه پانسمان شده و زایمان واژینال انجام می‌شود.

هیچگونه شواهدی مبنی بر اینکه ضایعات بیرونی می‌توانند

۱۸ این ویروس، انکوژن یا پرخطر بوده و با دیسپلازی همراه هستند و در فصل ۶۳ در موردشان بحث شده است. زگیل‌های پوستی مخاطی نواحی تناسلی خارجی که کوندیلوما اکومیناتا نامیده می‌شوند معمولاً توسط انواع ۶ و ۱۱ ایجاد می‌شوند.

در موارد بسیاری تعداد و اندازه این زگیل‌ها در دوران بارداری افزایش می‌یابد و دلیل آن ناشناخته است. این ضایعات ممکن است در برخی موارد آنقدر بزرگ شوند که واژن را پر کرده و یا پرینه را بیوشانند و در این حالت زایمان واژینال و یا ایزیوتومی دشوار خواهد بود. به نظر نمی‌رسد که عفونت مادری ارتباطی با زایمان زودرس داشته باشد (Subramaniam, ۲۰۱۶).

■ درمان کوندیلوما اکومیناتا

ریشه‌کنی زگیل تناسلی در طول بارداری معمولاً ضروری نیست مگر این که علامتدار باشد. هدف درمان، کاهش حجم زگیل‌های علامتدار و کاهش سمیت درمان برای مادر و جنین است. داروهای متعددی در دسترس می‌باشند، اما هیچ شواهد قطعی وجود ندارد که از برتری یکی از این داروها بر دیگری حمایت کند (Workowski, ۲۰۱۵). ممکن است پاسخ به درمان در طول بارداری ناکامل باشد اما بعد از وضع حمل، ضایعات معمولاً بهبود یافته یا سریعاً کوچک می‌شوند.

محلول ۸۰ تا ۹۰ درصد تری‌کلرواستیک یا بای‌کلرواستیک اسید که به صورت موضعی هفتگی تجویز می‌شود، رژیم مؤثری برای زگیل‌های خارجی است. بعضی افراد کرایوتراپی، لیزر، یا برداشت جراحی را ترجیح می‌دهند. داروهایی که به علت نگرانی برای سلامت مادر و جنین، در بارداری توصیه نمی‌شود، عبارتند از پدوفیلین رزین، محلول یا ژل پدوفیلوکس، کرم ایمیکوئیمود، و Sinecatechin‌ها.

سه واکسن برای پیشگیری طولانی‌مدت در دسترس می‌باشند. گارداسیل (HPV4) واکسن چهار ظرفیتی علیه انواع HPV ۶، ۱۱، ۱۶، و ۱۸ می‌باشد. Gardasil 9 (HPV9) جایگزین این واکسن شده است. این واکسن نه ظرفیتی علیه تمام انواع HPV4 و انواع ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲، و ۵۸ محافظت ایجاد می‌کند. Cervarix (HPV2)، واکسن دو ظرفیتی علیه HPV ۱۶ و ۱۸ می‌باشد. یکی از این واکسن‌ها انتخاب شده و در سه روز به صورت ۱، ۲، و ۶ ماه به افراد ۱۵ تا ۲۶ ساله تجویز می‌شود. در دخترهای ۹ تا ۱۴ ساله، رژیم دو دوزی به صورت ۰ و سپس ۶ تا ۱۲ ماه بعد، توصیه می‌شود (Meites, ۲۰۱۶). این واکسن‌ها

پوزاد خود شیر دهند. توصیه می‌شود پیش از شیردهی دست‌ها با دقت شسته شوند. از آنجایی که غلظت والاسیکلوویر و آسیکلوویر در شیر مادر بسیار کم است این داروها را می‌توان در دوران شیردهی تجویز کرد. براساس پژوهش Sheffield و همکارانش (۲۰۰۲a) غلظت آسیکلوویر در شیر مادر ۲ درصد دوز درمانی آن برای نوزادان است.

شانکروید

هرفیلوس دوکری می‌تواند باعث ایجاد زخم‌های تناسلی دردناک و غیر برجسته‌ای به نام شانکر نرم شود که در برخی مواقع همراه با لنفادنوپاتی اینگوینال چرکی و دردناک است. هر چند هنوز در برخی از کشورهای در حال توسعه شایع است، اما در سال ۲۰۱۵ تنها ۱۱ مورد از بیماری گزارش شدند (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۶c). محیط کشت مناسب به طور گسترده در دسترس نیست و هیچ تست PCRی در دسترس نمی‌باشد که توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تأیید شده باشد. بنابراین تشخیص بیماری به روش بالینی صورت گرفته و وقتی مطرح می‌شود که زخم‌های تناسلی دردناک و تبیک در بررسی سیفیلیس هرپس ویروس منفی است. تأیید FDA باشد در حال حاضر در دسترس نیست. درمان‌های توصیه شده در دوران بارداری عبارتند از آزیترومایسین، ۱ گرم خوراکی به صورت تک دوز؛ اریترومایسین، ۵۰۰ میلی گرم خوراکی، ۳ بار در روز به مدت ۷ روز؛ و یا سفتریاکسون، ۲۵۰ میلی گرم به صورت تک دوز داخل عضلانی (Workowski, ۲۰۱۵).

پاپیلوما ویروس انسانی

پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) با بیش از ۴۰ نوع که می‌توانند باعث عفونت ناحیه تناسلی شوند یکی از شایع‌ترین STDهاست. در ایالات متحده بین سال‌های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۶، شیوع HPV در زنان سنین ۱۴ تا ۵۹ سال، ۴۰ درصد بود (Liu, ۲۰۱۶). بیشترین شیوع در زنان جوان‌تر وجود دارد و میزانی از این شیوع سرمی به علت واکسیناسیون HPV در این سنین می‌باشد (Brouwer, ۲۰۱۵). اغلب زنان واقع در سنین باروری طی چندین سال پس از شروع فعالیت جنسی توسط این ویروس آلوده می‌شوند، با این حال اغلب عفونت‌های بدون علامت و گذرا هستند. انواع ۱۶ و

■ واژینوز باکتریال

تشخیص

واژینوز باکتریال (BV) را نمی‌توان یک عفونت به معنای واقعی آن دانست چرا که این حالت ناشی از بهم خوردن فلور نرمال واژن است. در این حالت تعداد لاکتوباسیل‌ها کاهش یافته و گونه‌هایی از قبیل باکتری‌های بی‌هوازی (مانند گاردنلا واژینالیس، موبیلونکوس^۱ و گونه‌های باکتریوید؛ آتوپویوم واژینه؛ و باکتری‌های مرتبط با BV که BVAB1، BVAB2 و BVAB3 نامیده می‌شوند) افزایش می‌یابند. این سه مورد آخر، باکتری‌هایی هستند که به تازگی در زنان مبتلا به BV شناسایی شده‌اند (Fredricks، ۲۰۰۵).

تکنیک‌های مولکولی توالی یابی رنی RNA ریبوزومی، کمک بزرگی به درک فلور واژن (میکروبیوت واژن)^۲ کرده است. پنج نوع میکروبیوت واژن وجود دارد که به آنها انواع وضعیت جامعه (CSTها)^۳ گفته می‌شود. هر زنی براساس ترکیب میکروبیوت واژن خود، به یکی از این پنج دسته تعلق دارد (Ravel، ۲۰۱۱). محققان شروع به کمی سازی خطر BV با استفاده از این گروه‌های CST کرده‌اند. به خصوص، CSTهای I، II، III و V لاکتوباسیل‌های زیادی دارند. برعکس، CST IV میکروبیوت ناهمگونی از بی‌هوازی‌های سخت می‌باشد و با BV در ارتباط می‌باشد. CSTها براساس نژاد متفاوت هستند، و CST IV همچنین در زنان سیاهپوست سالم بودن علامت بیشترین شیوع را دارد (Fettweis، ۲۰۱۴). تغییرات مرتبط با بارداری در میکروبیوت واژن نیز در حال تعریف است و ممکن است با پیامدهای نامطلوب مرتبط با BV در ارتباط باشد. در این مورد بعداً بحث خواهد شد (Romero، ۲۰۱۴).

حدود ۳۰ درصد زنان سنین باروری در ایالات متحده، مبتلا به BV هستند. در زنان سیاهپوست این شیوع به حدود ۵۰ درصد می‌رسد (Allsworth، ۲۰۰۷). اکثر زنان بی‌علامت هستند، اما ترشح رقیق بدبو، شکایت شایعی است. عوامل خطر واژینوز باکتریال عبارتند از ترشح واژینال، تعدد شرکای جنسی، سیگار، و تغییر ایمنی میزبان (Desseauve، ۲۰۱۲؛ Koumans، ۲۰۰۷؛ Murphy، ۲۰۱۶).

به منظور تشخیص بالینی BV، سه مورد از این چهار معیار باید وجود داشته باشند، (۱) PH واژن < ۴/۵؛ (۲) ترشح واژینال

برای زنان ۹ تا ۲۶ ساله توصیه شده‌اند و سن هدف ۱۱ تا ۱۲ سال می‌باشد. این واکسن‌ها در زنان باردار توصیه نمی‌شوند، اما گاهی مواجهات ناخواسته صورت می‌گیرد. هیچ پیامد بارداری نامطلوبی در اثر واکسن گزارش شده است (Moreira، ۲۰۱۶؛ Panagiotou، ۲۰۱۵؛ Vichnin، ۲۰۱۵). در صورتی که زنی بعد از شروع دوره واکسیناسیون، باردار شود، باید دوزهای باقی‌مانده به تأخیر انداخته و بعد از وضع حمل تجویز شود (ACOG، ۲۰۱۷a). زنان طی شیردهی می‌توانند واکسن را دریافت کنند.

■ عفونت نوزادی

انتقال عمودی HPV به نوزاد نادر است. پاپیلوماتوز ریوی عودکننده با شروع در دوره نوجوانی (JoRRP) نوعی نئوپلاسم خوش خیم و نادر لارنکس است. این نئوپلاسم می‌تواند منجر به کلفتی صدا و دیسترس تنفسی در کودکان بشود و اغلب ناشی از HPV نوع ۶ یا ۱۱ است. عوامل خطر شامل عفونت HPV تناسلی مادر و زایمان طولانی می‌باشد (Niyibizi، ۲۰۱۴). در بسیاری از نوزادان احتمال مواجهه با HPV وجود دارد، اما تعداد کمی دچار JoRRP می‌شوند (Silverberg، ۲۰۰۳؛ Smith، ۲۰۰۴؛ Tenti، ۱۹۹۹). به عنوان مثال، بروز JoRRP در ایالات متحده در سال ۲۰۰۶ از ۰/۵ تا ۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ کودک متغیر است (Marsico، ۲۰۱۴).

مشخص نیست که وضع حمل سزارین موجب کاهش خطر انتقال می‌شود یا نه، بنابراین در حال حاضر به تنهایی برای پیشگیری از انتقال HPV توصیه شده است (Workowski، ۲۰۱۵). واکسیناسیون HPV نهایتاً موجب کاهش میزان JoRRP در آینده می‌شود (Matys، ۲۰۱۲).

واژینیت

افزایش ترشحات واژینال در زنان باردار شایع است و این حالت در بسیاری از موارد پاتولوژیک محسوب نمی‌شود (فصل ۴). اما بایستی از واژینیت علامتدار که بارداری شایع است افتراق داده شود. فلور میکروبی واژن در مقابل عفونت‌های واژینال اثر محافظتی دارد. در حال حاضر ترکیب و عملکرد میکروفلور طبیعی واژن در پروژه میکروبیوم انسانی در حال مشخص شدن است (Huang، ۲۰۱۴).

1- Mobiluncus

2- Vaginas microbiota

3- Community State types

روزانه به مدت ۵ روز؛ یا کرم ۲ درصد کلیندامایسین، یک اپلیکاتور داخل واژن هر شب به مدت ۷ روز. داروهای جایگزین عبارتند از کلیندامایسین خوراکی ۳۰۰mg دوبار در روز به مدت ۷ روز، یا قرص‌های واژینال ۱۰۰mg کلیندامایسین که به مدت ۳ شب، داخل واژن قرار داده می‌شود (Workowski, ۲۰۱۵). این که آیا BV از طریق رابطه جنسی منتقل می‌شود یا نه مورد بحث است، اما به نظر نمی‌رسد که درمان شریک جنسی مرد، از میزان عود بکاهد (Amaya-Guio, ۲۰۱۶).

■ تریکومونیا

تشخیص

واژینیت ناشی از تریکوموناس واژینالیس شایع است، و شیوع آن در ایالات متحده به حدود ۳ درصد در زنان باردار و غیر باردار می‌رسد (Allsworth, ۲۰۰۹؛ Satter-White, ۲۰۱۳). در زنان بالای ۳۰ سال در مقایسه با زنان جوان‌تر، این عفونت شایع است. عوامل خطر عبارتند از نژاد سیاهپوست، دوش واژینال، و افزایش تعداد شرکای جنسی در طول زندگی (Sutton, ۲۰۰۷). در میان زنان، محل‌های شایع عفونت عبارتند از پیشابراه، اندوسرویکس، و واژن. واژینیت علامتدار با ترشح چرکی زرد رنگ، خارش، قرمزی ولو و واژن، کلپیتیس ماکولاریس (Colpitis macularis) مشخص می‌شود. ضایعه اخیر "دهانه رحم توت فرنگی" نامیده می‌شود و با اندوسرویکس منقطع با ماکول‌های قرمز مشخص می‌شود (Wolner-Hanssen, ۱۹۸۹). تریکومونادها، ارگانیسم‌های متحرک گلابی شکل تازک داری هستند که تا حدودی از لکوسیت‌ها بزرگ‌ترند. این انگل‌ها را می‌توان به راحتی در میکروسکوپ دید که سریعاً در نمونه‌ای که بر روی یک اسلاید با سالیین ترکیب شده است، در حرکت می‌باشند. بهتر است ترشحات واژن فوراً مورد مشاهده قرار گیرند چرا که حرکت تریکومونادها در اثر سرما کند می‌شود. گاهی ممکن است در یک اسلاید پاپ اسمیر، به صورت اتفاقی T واژینالیس مشاهده شود. هر دوی این آزمون‌های اسلاید میکروسکوپی حساسیت تشخیص پایینی دارند که تنها به حدود ۶۰ درصد می‌رسد (Krieger, ۱۹۸۸؛ Wiese, ۲۰۰۰). و در آزمون پاپ ممکن است نتایج مثبت کاذبی مشاهده شود. بنابراین، بعد از یافتن تریکوموناد در آزمون پاپ، بایستی

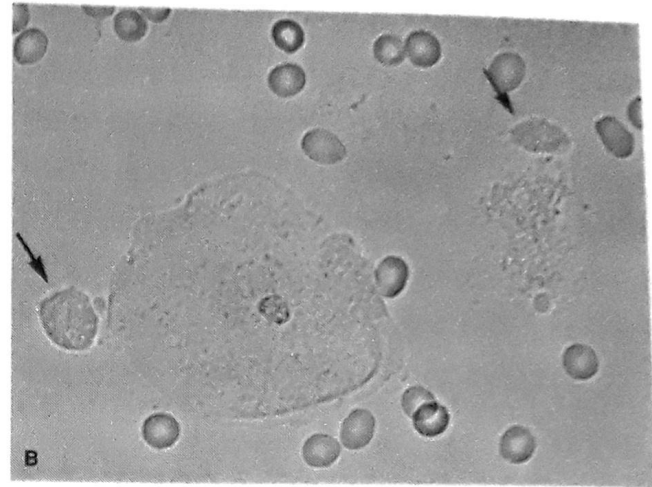
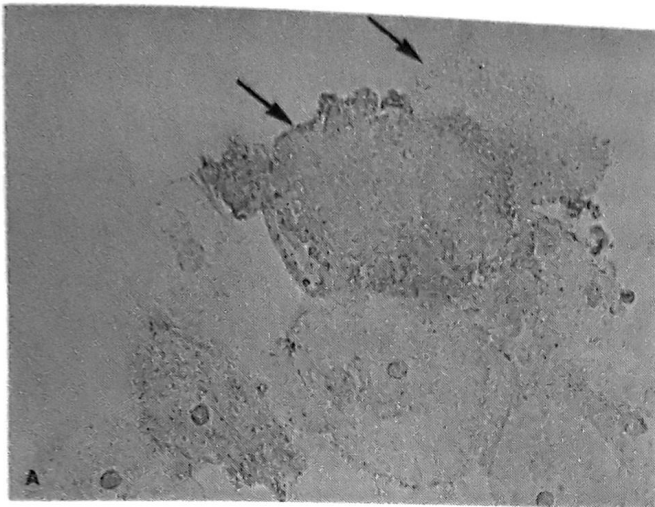
غیر التهابی شیرری رقیق؛ ۳) بیش از ۲۰ درصد سلول سرخ در میکروسکوپ؛ و ۴) بوی ماهی بعد از افزودن هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد به نمونه‌های ترشح واژن (Amsel, ۱۹۸۳). مورد آخر به صورت "آزمون Whiff" مثبت نامیده می‌شود. به همین ترتیب، قلیایی بودن مایع منی و خون، موجب بوی بد بعد از مقاربت و قاعدگی در زنان مبتلا می‌شود. سلول‌های سرخ، سلول‌های اپی‌تلیال واژن هستند که باکتری‌های بسیاری به آنها منتقل شده‌اند، که موجب ایجاد مرز سلولی نامشخص منقوط می‌شود (تصویر ۶-۶۵). کاهش تولید اسید توسط لاکتوباسیل‌ها موجب PH بالاتر واژن می‌شود. به صورت مشابهی، عفونت تریکوموناس واژینالیس نیز در اثر رشد بیش از حد بی‌هوازی‌ها و در نتیجه افزایش آمین‌ها به وجود می‌آید. بنابراین، زنانی که در آنها تشخیص BV را می‌گذاریم نباید شواهد میکروسکوپیکی از تریکومونیاژیس داشته باشند (تصویر ۶-۶۵).

امتیاز Nugent، سیستمی برای تشخیص BV می‌باشد. از این سیستم بیشتر در مطالعات تحقیقاتی استفاده می‌شود (Nugent, ۱۹۹۱). امتیازها طی بررسی میکروسکوپیکی اسمیر ترشحات واژینال رنگ‌آمیزی شده با گرم، براساس ارزیابی رنگ‌آمیزی و شکل باکتری، محاسبه می‌شوند.

درمان

پیامدهای سلامتی نامطلوب بارداری در اثر BV عبارتند از تولد پیش از موعد، پارگی پیش از موعد پرده‌ها، و اندومتريت بعد از زایمان (Hillier, ۱۹۹۵؛ Leitich, ۲۰۰۳؛ Watts, ۱۹۹۰). BV همچنین موجب افزایش استعداد ابتلا به STDها شامل HIV می‌شود (Atashili, ۲۰۰۸؛ Brotman, ۲۰۱۰). با این حال در زمانی که احتمال تولد پیش از موعد کمتر است، درمان BV موجب کاهش میزان تولد پیش از موعد نمی‌شود (Brocklehurst, ۲۰۱۳؛ Carey, ۲۰۰۰). در زنان پر خطر، شواهد گیج‌کننده هستند. امروزه، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶c)، CDC، و کار گروه سرویس پیشگیری ایالات متحده، غربالگری روتین BV به منظور پیشگیری از تولد پیش از موعد را در زنان باردار (پر خطر یا کم خطر از نظر وضع حمل زودرس) توصیه نمی‌کند (Nygren, ۲۰۰۸؛ Workowski, ۲۰۱۵).

درمان در زنان علامتدار انجام می‌شود. داروهای انتخابی عبارتند از مترونیدازول خوراکی ۵۰۰mg دوبار در روز به مدت ۷ روز، ژل ۰.۷۵ درصد مترونیدازول، یک اپلیکاتور داخل واژن



تصویر ۶-۶۵. A. واژینوز باکتریال. بررسی میکروسکوپی نشان دهنده سلول‌های متعدد سنگفرشی است که به شدت توسط باکتری‌ها فراگرفته شده‌اند. سلول‌های سرخ^۱ به حدی پوشانده شده‌اند که حدود سلولی محو شده و هسته مشخص نمی‌باشد (پیکان‌ها). B. تریکومونادها (پیکان‌ها).

واژینال‌س انجام شود (Workowski, ۲۰۱۵). مترونیدازول به عنوان داروی دسته B در FDA، تراتوژن یا داروی سمیت جنینی نیست اما در مطالعات حیوانی موجب اثر تومورزایی شده است (Briggs, ۲۰۱۵؛ Czeizel, ۱۹۹۸). به همین علت، تولیدکننده استفاده از آن را در سه ماهه اول توصیه نمی‌کند (Pfizer, ۲۰۱۶). در مورد تینیدازول، اطلاعات محدودی در دسترس می‌باشد. این دارو در دسته C FDA قرار دارد و بنابراین مترونیدازول ترجیح داده می‌شود. مترونیدازول و تینیدازول ساختارهای شیمیایی مشابهی دارند، و افرادی که نسبت به مترونیدازول آلرژی دارند، ممکن است نسبت به تینیدازول نیز واکنش نشان دهند. در بیماران آلژیک، حساسیت‌زدایی مترونیدازول مؤثر بوده و در مطالعه Helms و همکاران (۲۰۰۸)، یک الگو مطرح شده است. شیردهی باید تا ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز مترونیدازول براساس اطلاعات شرکت دارویی، به تأخیر انداخته شود. در مورد تینیدازول، این تأخیر ۷۲ ساعت است.

انتقال پری‌ناتال تریکومونیا از طریق تماس مستقیم در کانال تولد نادر است اما ممکن است منجر به عفونت تناسلی یا تنفسی نوزاد شود (Bruins, ۲۰۱۳؛ Trintis, ۲۰۱۰). بعضی

میکروسکوپی Wet-prep انجام شده یا از طریق روش‌های تشخیص دیگر تأیید شود (ACOG, ۲۰۱۷c). در میان سایر بررسی‌ها، کشت گران بوده، خیلی طول می‌کشد، و حساسیت آن ۷۵ تا ۹۵ درصد می‌باشد (انجمن آزمایشگاه‌های سلامت عمومی, ۲۰۱۶؛ Huppert, ۲۰۰۷). بررسی آزمایشگاهی NAAT بر روی نمونه واژن، اندوسرویکس، یا ادرار در دسترس می‌باشد، طی چند دقیقه تا چند ساعت تکمیل شده و حساسیت ۹۵ تا ۱۰۰ درصدی دارد (Schwebke, ۲۰۱۱؛ Van Der Pol, ۲۰۱۴). آزمون POC سریع نیز در دسترس می‌باشد اما ممکن است حساسیت فدای سرعت شود. آزمون سریع تریکوموناس OSOM نتایج را در ۱۰ دقیقه فراهم می‌کند، در مطب قابل استفاده است و حساسیت ۸۸ تا ۹۸ درصدی دارد (Herbst de Cortina, ۲۰۱۶).

درمان

تجویز تک دوز خوراکی ۲ گرمی مترونیدازول در ریشه‌کن سازی T واژینال‌س مؤثر است. در افراد مبتلا به عفونت HIV، درمان با مترونیدازول خوراکی ۵۰۰ mg دو بار در روز به مدت ۷ روز موجب بهبود اثربخشی می‌شود. در میان زنانی که تحت درمان T واژینال‌س قرار گرفتند، میزان عفونت مجدد بالاست؛ به همین علت توصیه شده است که در تمام زنانی که از نظر جنسی فعال هستند، در طول ۳ ماه بعد از شروع درمان، بررسی مجدد T

۱- Clue Cells

شد، فلوکونازول خوراکی عموماً تراژورن در نظر گرفته نمی‌شود اما در سال ۲۰۱۶، FDA هشدار امنیتی را در رابطه با ارتباط احتمالی این دارو با سقط داده است (Molgaard-Nielsen, ۲۰۱۶).

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)

■ اتیوپاتوزنز و همه‌گیر شناسی

عامل ایجادکننده AIDS، RNA رتروویروس‌هایی به نام ویروس نقص ایمنی انسان (*HIV-1* و *HIV-2*) هستند. در همه جای دنیا اکثر موارد عفونت ناشی از *HIV-1* است. روش انتقال بیماری شبیه هپاتیت B بوده و روش اصلی انتقال، مقاربت جنسی است. ویروس همچنین از راه خون و فرآورده‌های آلوده به خون منتقل می‌شود و مادران بیمار نیز ممکن است قبل از تولد یا از طریق شیر، نوزاد خود را آلوده کنند. عامل اصلی تعیین‌کننده انتقال *HIV-1* بار ویروسی *HIV-1* در پلاسما است. برای انتقال جنسی باید سلول‌های دندریک مخاطی به پوشش گلیکوپروتئینی gp120 ویروس ایدز متصل شوند. در مرحله بعد سلول‌های دندریک ذرات ویروس را به لنفوسیت‌های T خاصی ارائه می‌کنند. مشخصه ظاهری این لنفوسیت‌ها داشتن آنتی‌ژن سطحی گلیکوپروتئین $CD4^1$ است. $CD4$ به عنوان گیرنده ویروس عمل می‌کند. لنفوسیت‌های T $CD4$ مثبت بعد از ابتلا ممکن است دچار مرگ شوند. تظاهر شایع بالینی بیماری AIDS، سرکوب ایمنی شدید است که موجب ایجاد عفونت‌های فرصت طلب و نئوپلاسم‌ها می‌شود.

در سال ۲۰۱۳ طبق تخمین CDC (۲۰۱۶c) در ایالات متحده بیش از ۱/۲ میلیون نفر مبتلا وجود داشته، و بیش از ۳۹۰۰۰ مورد جدید گزارش شد. در حدود ۸۵۰۰ زن مبتلا به HIV هر ساله در ایالات متحده زایمان می‌کنند. با این حال، تعداد تخمین موارد HIV حول و حوش زایمان، کاهش قابل توجهی داشته و میزان انتقال حول و حوش زایمان در سال ۲۰۱۳، ۱/۸ درصد گزارش شد (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۶b، ۲۰۱۷) این کاهش عمدتاً به علت به کارگیری آزمون‌های HIV پره‌ناتال و درمان ضد رتروویروس (ART) در زنان و نوزادان می‌باشد.

مطالعات ارتباطاتی را بین عفونت تریکومونا با تولد پیش از موعد مطرح کرده‌اند. تعدادی از مطالعات دیگر این عفونت را با پارگی پیش از موعد پرده‌ها و نوزادان کوچک برای سن باروری مرتبط دانسته‌اند (Silver, ۲۰۱۴). با این حال، در مطالعه تصادفی توسط Klebanoff و همکاران (۲۰۱۱) درمان موجب کاهش میزان تولد پیش از موعد شده بود. همچنین در این مطالعه درمان تریکومونیا موجب افزایش میزان تولد پیش از موعد شده بود اما در مطالعه Mann و همکاران (۲۰۰۹) این چنین نبود.

به صورت خلاصه، درمان زنان علامتدار منطقی بوده و در مباحث قبلی ذکر شد. در اکثر زنان بدون علامت در طول بارداری، غربالگری توصیه نشده است. با این حال در زنان باردار مبتلا به عفونت HIV، توصیه شده است که در مراجعه اول پره‌ناتال غربالگری انجام شود. این موضوع به این علت است که ممکن است عفونت T واژینالیس در زنان باردار مبتلا به HIV، عامل خطری برای انتقال عمودی HIV باشد (Gumbo, ۲۰۱۰; Workowski, ۲۰۱۵).

■ کاندیدیاز

در حدود ۲۰ درصد زنان باردار، می‌توان کاندیدا آلیکانسی یا سایر گونه‌های کاندیدا را از طریق کشت واژن شناسایی کرد. ارتباط بین کاندیدیاز و تولد پیش از موعد، قوی نمی‌باشد (Cotch, ۱۹۹۸; Kiss, ۲۰۰۴; Roberts, ۲۰۱۵). بنابراین، در صورت کلونیزاسیون بدون علامت نیازی به درمان نمی‌باشد. با این حال، این ارگانیسم می‌تواند موجب ایجاد ترشحات آزاردهنده فراوانی شود.

درمان مؤثر علایم با شیاف واژینال میکونازول ۱۰۰mg، یا بوتوکونازول ۲ درصد، کلوتریمازول ۱ درصد، میکونازول ۲ درصد، یا کرم تتراکونازول ۰/۴ درصد، روزانه به مدت ۷ روز صورت می‌پذیرد. رژیم کوتاه مدت‌تر به مدت ۳ روز با کرم کلوتریمازول ۲ درصد، میکونازول ۴ درصد، یا تیکونازول ۰/۸ درصد به صورت روزانه، یا شیاف ترکونازول ۸۰ میلی‌گرمی یا میکونازول ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد (Workowski, ۲۰۱۵). در بعضی زنان، ممکن است عفونت عود کرده و در طول بارداری نیاز به درمان مجدد باشد. در این موارد، عفونت علامتدار معمولاً بعد از بارداری فروکش می‌کند (Sobel, ۲۰۰۷). به منظور درمان علامت‌ها، کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷c) و CDC، آزمون‌های موضعی را به جای خوراکی توصیه می‌کنند. همانگونه که در فصل ۱۲ بحث

■ تظاهرات بالینی

دوره نهفتگی از زمان مواجهه با ویروس تا بروز بیماری بالینی چند روز تا چند هفته (به طور متوسط ۳ تا ۶ هفته) است. عفونت حاد HIV شبیه بسیاری از سندرم‌های ویروسی دیگر بوده و معمولاً کمتر از ۱۰ روز طول می‌کشد. علائم شایع عبارت‌اند از تب، تعریق شبانه، خستگی، بثورات پوستی، سردرد، لنفادنوپاتی، فارنژیت، میالژی، آرتراژی، تهوع، استفراغ و اسهال. پس از فروکش کردن علائم، ویرمی به حد پایه ویرمی مزمن می‌رسد و در این حد ثابت می‌ماند. بیمارانی که در این زمان، بارویروسی بالاتری داشته باشند، سریع‌تر به سمت AIDS و مرگ پیش می‌روند (Fauci, ۲۰۰۷). براساس CDC، AIDS با موارد زیر مشخص می‌شود: ۱) شمارش سلول CD4 T کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر، ۲) T Cell های CD4 کمتر از ۱۴ درصد کل لنفوسیت‌ها را تشکیل دهند، ۳) یکی از بیماری متعدد تعریف کننده AIDS (Schneider, ۲۰۰۸; Selik, ۲۰۱۴). روش عفونت، بیماریزایی سوش و ویروس مهاجم، تلقیح ویروسی اولیه، و وضعیت ایمنی میزبان بر سرعت پیشرفت بیماری اثر می‌گذارد.

■ غربالگری HIV در دوره پری‌ناتال

مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (۲۰۰۶b) و کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶e) غربالگری پره‌ناتال را با استفاده از روش برخورد حذفی^۱ توصیه می‌کنند. این به این معناست که باید به زنان گفته شود که آزمایش HIV جزء مجموعه آزمایش‌های پیش از زایمان است اما ممکن است در برخی موارد از انجام آن صرف‌نظر شود. به زنان اطلاعاتی در مورد HIV داده می‌شود اما لازم نیست که آنها رضایت‌نامه‌ای امضا کنند. استفاده از این روش‌های برخورد حذفی، موارد آزمایش HIV افزایش یافته است. ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی باید در مورد قوانین هر ایالت در مورد غربالگری اطلاعات داشته باشند که در آدرس www.cdc.gov/hiv/policies/law/states/testing.html در دسترس می‌باشد.

در تمام زنان باردار توصیه می‌شود که طی سه ماهه سوم و ترجیحاً قبل از هفته ۳۶ بارداری، بررسی‌ها تکرار شوند. تست مجدد در موارد زیر توصیه شده است: افرادی که در خطر ابتلا به HIV هستند یا زنانی که در مناطق با ریسک بالا زندگی می‌کنند یعنی مناطقی که میزان عفونت HIV یک مورد در هر ۱۰۰۰ زن بارداری که غربالگری شده است، می‌باشد

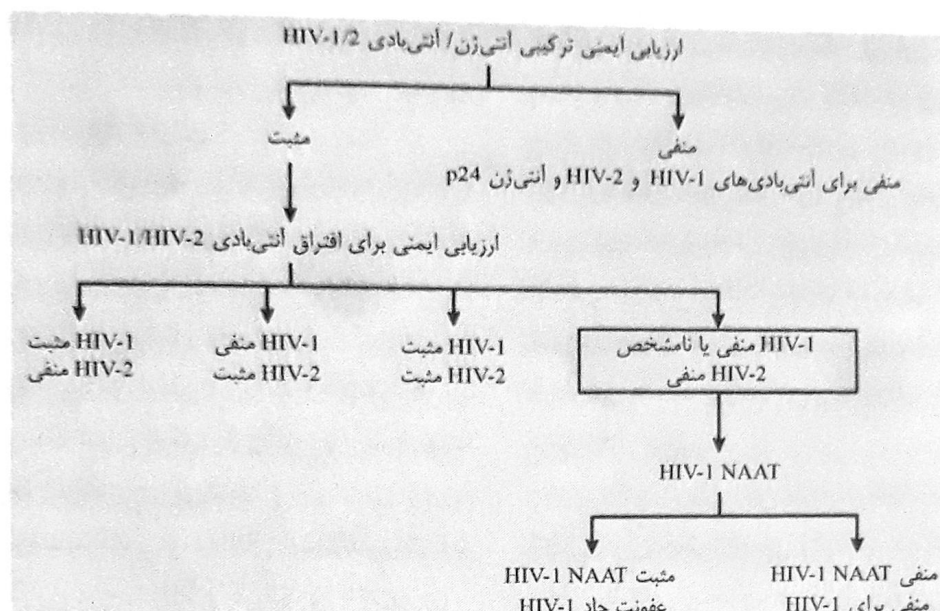
(Workowski, ۲۰۱۵). عوامل خطر عبارتند از مصرف مواد مخدر تزریقی، شرکای جنسی متعدد، یا تشخیص STD دیگر (ACOG, ۲۰۱۶e).

آزمون غربالگری آزمایشگاهی اولیه HIV، ارزیابی ایمنی ترکیبی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی است که آنتی‌بادی‌های علیه HIV-1 و HIV-2 را شناسایی کرده و آنتی‌ژن HIV-1 P24 را نیز تشخیص می‌دهد (مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۴). در اکثر بیماران طی یک ماه بعد از عفونت می‌توان آنتی‌بادی را یافت، بنابراین ممکن است آزمون سرمی آنتی‌بادی نتواند عفونت اولیه را رد کند. به صورت جایگزین در مرحله حاد عفونت اولیه HIV، شناسایی آنتی‌ژن ویروسی هسته p24 یا RNA ویروسی امکان‌پذیر است. در نمونه‌هایی که در ارزیابی ایمنی اولیه منفی هستند هیچ آزمون بیشتری مورد نیاز نیست مگر این که مواجهه با HIV رخ داده باشد.

همانگونه که در تصویر ۷-۶۵ نمایش داده شد، نمونه‌هایی که نتیجه بررسی ایمنی ترکیب آنتی‌ژن / آنتی‌بادی در آنها "واکنشی" یا مثبت است، باید توسط ارزیابی ایمنی آنتی‌بادی برای افتراق آنتی‌بادی‌های HIV-1 از HIV-2، بررسی شوند. نتیجه ارزیابی ایمنی افتراق آنتی‌بادی HIV-2 / HIV-1، به صورت مثبت یا منفی از نظر آنتی‌بادی‌های HIV-1، آنتی‌بادی‌های HIV-2، یا آنتی‌بادی‌های HIV (به صورت غیر قابل افتراق) گزارش می‌شود. در صورتی که این دو ارزیابی ایمنی متوالی ناهماهنگ باشند، یک HIV NAAT- آزمون HIV RNA کیفی یا کمی انجام می‌شود (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰۱۴).

در زنانی که هنگام وضع حمل وضعیت HIV نامشخص دارند باید آزمون نسل چهارم غربالگری ترکیبی آنتی‌ژن / آنتی‌بادی HIV بر نمونه خون انجام شود. در صورتی که نتیجه آزمون غربالگری منفی باشد، نیازی به تأیید نمی‌باشد. با این حال، در مواردی که مرد مواجهه اخیر با HIV داشته باشد، با وجود آزمون HIV منفی می‌توان به منظور کاهش انتقال پری‌ناتال، ملاحظات حول وحوش زایمان را در نظر داشت. به منظور رد کردن عفونت بسیار زودرس که توسط غربالگری اولیه شناسایی نشده است، بررسی مکرر با فاصله توصیه می‌شود. در صورتی که نتیجه آزمون نسل چهارم HIV مثبت باشد، مداخلات حول وحوش

1- Opt-out approach



تصویر ۶۵-۷ الگوریتم آزمون HIV. در مسیری که به رنگ آبی کم‌رنگ می‌باشد، در مورد نمونه‌هایی که در ارزیابی ایمنی ترکیبی آنتی‌بادی / آنتی‌ژن اولیه، مثبت بوده و ارزیابی ایمنی افتراق آنتی‌بادی HIV-1/HIV-2 منفی یا نامشخص می‌باشند، آزمون تکثیر نوکلئیک اسید (NAAT) انجام می‌شود. نتیجه مثبت HIV-1 NAAT و نتیجه منفی ارزیابی ایمنی آنتی‌بادی HIV-1/HIV-2 مطرح کننده شواهد آزمایشگاهی عفونت حاد HIV-1 است. نتیجه مثبت HIV-1 NAAT و نتیجه نامشخص ارزیابی ایمنی افتراق آنتی‌بادی HIV-1/HIV-2 مطرح کننده وجود عفونت HIV-1 می‌باشد که توسط HIV-1 NAAT تأیید شده است. نتیجه منفی HIV-1 NAAT و نتیجه منفی یا نامشخص ارزیابی آنزیمی افتراق آنتی‌بادی HIV-1/HIV-2 مطرح کننده نتیجه منفی کاذب ارزیابی اولیه ایمنی ترکیب آنتی‌بادی / آنتی‌ژن می‌باشد.

طول بارداری ART دریافت می‌کردند، در صورتی که هنگام وضع حمل بار ویروسی مادر کمتر از ۵۰ کپی در هر میلی‌لیتر باشد، هیچ موردی از انتقال عمودی رخ نداده بود (Mandelbrot، ۲۰۱۵). با این حال انتقال عفونت HIV در تمام سطوح HIV RNA شامل مواردی که در ارزیابی‌های کنونی قابل شناسایی نیستند رخ می‌دهد. ممکن است انتقال HIV از راه جفت به صورت زودرس رخ دهد و حتی ویروس در نمونه‌های سقط انتخابی نیز شناسایی شده است (Lewis، ۱۹۹۰). Kourtis و همکاران (۲۰۰۱) تخمین زدند که ۲۰ درصد موارد انتقال عمودی قبل از هفته ۳۶ بارداری، ۵۰ درصد در روزهای قبل از وضع حمل، و ۳۰ درصد جین زایمان رخ می‌دهد. میزان انتقال حین شیردهی می‌تواند به ۳۰ تا ۴۰ درصد برسد و با افزایش بار ویروسی HIV افزایش می‌یابد (Kourtis، ۲۰۰۶، ۲۰۰۷؛ Slyker، ۲۰۱۲). در افراد غیر باردار، ارتباطی بین STDهای همراه و انتقال افقی HIV وجود دارد. شواهد همچنین مطرح کننده این است که ممکن است در صورت وجود STDهای همراه، انتقال عمودی

زایمان و نوزادی به منظور کاهش انتقال پری‌ناتال شروع می‌شود. این اقدامات عبارتند از ممانعت از شیردهی و ذخیره شیر مادر تا زمانی که نتایج آزمون تأییدی در دسترس باشد. در صورتی که آزمون تأییدی منفی باشد، مداخلات متوقف می‌شوند. به منظور تأیید نتیجه مثبت هر یک از آزمون‌های اولیه HIV، الگوریتم آزمون آزمایشگاهی تصویر ۶۵-۷ مورد استفاده قرار می‌گیرد و با ارزیابی ایمنی ترکیبی آنتی‌ژن / آنتی‌بادی شروع می‌شود.

■ انتقال عمودی

بار ویروسی و میزان عفونت نوزادی با هم ارتباط مستقیم دارند. در یک بررسی کوهورت، در صورت وجود کمتر از ۴۰۰ کپی در میلی‌لیتر، عفونت نوزادی یک درصد، و در صورتی که سطوح RNA ویروسی مادر بیش از ۳۰۰۰۰ کپی در میلی‌لیتر باشد، عفونت نوزادی ۲۳ درصد گزارش شد (Cooper، ۲۰۰۲). در میان ۲۶۱۵ شیرخواری که از مادرانی به دنیا آمدند که قبل از لقاح و در

افزایش یابد (Schulte, ۲۰۰۱; Watts, ۲۰۱۲).

■ مراقبت در دوران بارداری

این زنان نیازمند توجه ویژه هستند و ارائه مشاوره به آنها باید توسط پزشکی انجام شود که علاقه ویژه‌ای در این زمینه دارند. خط تلفن مراقبت ملی پری‌ناتال HIV (۸۷۶۵-۴۴۸-۸۸۸-۱)، منبع مناسبی برای دسترسی پرسنل به مشاوره رایگان قبل از زایمان، حین زایمان، یا بعد از زایمان می‌باشد که توسط دوست فراهم شده است. در بیمارستان پارکلند، ارزیابی زنان باردار مبتلا به عفونت HIV شامل مراحل زیر می‌شود:

- بررسی‌های آزمایشگاهی پره‌ناتال استاندارد شامل اندازه‌گیری کراتینین سرم، CBC و غربالگری باکتریوری
- بررسی کمی HIV RNA سرم: «بار ویروسی» و شمارش لنفوسیت‌های T از نوع CD4⁺ و سنجش مقاومت در برابر داروهای ضد رتروویروسی
- سطح سرمی ترانس آمینازهای کبدی
- غربالگری سرولوژیک برای HSV-1 و HSV-2، سیتومگالوویروس، توکسوپلاسموز و هپاتیت C و B
- رادیوگرافی پایه قفسه سینه
- بررسی سل با آزمون پوستی سل (PPD) یا آرایه رها شدن اینترفرون گاما
- ارزیابی نیاز بیمار به واکسن‌های پنوموکوک، هپاتیت B، هپاتیت A، Tdap و آنفلوانزا
- بررسی سونوگرافیک برای تعیین سن بارداری

به نظر نمی‌رسد که در زنانی که ART مؤثری دریافت می‌کنند که موجب سرکوب ویروسی شود، در اثر آمنیوستنز یا سایر اقدامات تشخیصی تهاجمی، احتمال انتقال HIV در طول بارداری افزایش یابد (Floridia, ۲۰۱۷). در زنانی که ART دریافت نمی‌کنند، این احتمال به حدود ۲ برابر افزایش می‌یابد (Mandelbrot, ۱۹۹۶). در صورتی که آمنیوستنز انجام شود، سعی می‌شود که از جفت عبور نکند (پائل درمان زنان باردار مبتلا به HIV و پیشگیری از انتقال پری‌ناتال، ۲۰۱۶).

درمان ضد رتروویروسی

به صورت کلی، راهکار مطلوب برای سرکوب بار ویروسی و به حداقل رساندن انتقال عمودی HIV عبارت است از: (۱) ART قبل از لقاح، (۲) ART قبل از زایمان، (۳) ادامه رژیم ART

خوراکی قبل از زایمان در هنگام زایمان به علاوه زیدوودین وریدی، و (۴) پروفیلاکسی با ART در نوزاد. در تمام زنان باردار مبتلا به HIV، ART توصیه می‌شود و باید هر چه زودتر در بارداری شروع شود. با درمان، احتمال انتقال حول‌وحوش زایمان بدون توجه به شمارش سلول CD4 T یا سطح HIV RNA کاهش می‌یابد. استفاده مداوم ضروری است چرا که در این صورت احتمال انتقال حول‌وحوش زایمان کاهش می‌یابد. زنان باردار نیز همانند بزرگسالان غیر باردار، حداقل با ۳ دارو تحت درمان قرار می‌گیرند.

میز گرد درمان زنان باردار از مبتلا به HIV و پیشگیری از انتقال حول‌وحوش زایمان (۲۰۱۶)، دستورالعمل‌هایی را برای چهار سناریوی مختلف در طول بارداری فراهم کرده است (جدول ۵-۶۵). در پاراگراف‌های بعدی خلاصه‌ای از این توصیه‌ها آورده شده است.

اولاً، زنانی که در حین شروع بارداری تحت درمان ART می‌باشند، تشویق می‌شوند که در صورت کافی بودن سرکوب ویروسی، رژیم را ادامه دهند. داروهای دیدانوزین، استاودین، و دوز کامل ریتوناویر (که با داروهای مشتق از ریتوناویر متفاوت است) از این قاعده مستثنا هستند چرا که سمیت بارداری دارند، البته تراتوژن نیستند.

دوماً، زنانی که هیچ‌گاه درمان ضد رتروویروسی دریافت نکرده‌اند^۱، بدون توجه به این که در چه سه ماهه‌ای قرار دارند، تحت ART قرار می‌گیرند. به صورت کلی، رژیم اولیه از دو مهارکننده رونوشت‌برداری معکوس نوکلئوزید به علاوه مهارکننده پروتئاز مشتق از ریتوناویر یا یک مهارکننده اینتگرز تشکیل می‌شود.

سوماً، زمانی که بیماران قبلاً تحت درمان ضد رتروویروسی قرار گرفته‌اند اما در حال حاضر دارو دریافت نمی‌کنند، باید تحت آزمون مقاومت HIV قرار بگیرند چرا که ART قبلی احتمال مقاومت دارویی را افزایش می‌دهد. در حالت معمول، قبل از دریافت نتایج این آزمون‌های مقاومت دارویی، ART آغاز می‌شود. در این مورد، انتخاب ART اولیه براساس نتایج آزمون‌های مقاومت قبلی؛ رژیم‌های ART قبلی، و رهنمودهای کنونی ART در زنانی که تاکنون ART دریافت نکرده‌اند، انجام می‌شود. بعد از آماده شدن نتایج آزمون مقاومت دارویی، رژیم

1- antiretroviral naive

اولیه تغییر می‌کند.

نظارت درمانی این سه دسته زنانی که ART قبل از زایمان دریافت می‌کنند، در جدول ۵-۶۵ آورده شده است. در اکثر بیمارانی که پاسخ ویروسی کافی نشان می‌دهند، حداقل یک لوگاریتم کاهش بار ویروسی در طول یک تا چهار هفته بعد از شروع درمان دیده می‌شود. در افرادی که این کاهش دیده نمی‌شود، انتخاب‌ها عبارتند از مرور نتایج مطالعه مقاومت دارویی، تأیید پذیرش رژیم، و تغییرات ART.

می‌توان طی وضع حمل و زایمان، داروی خوراکی را با میزان کمی از آب تجویز کرد. علاوه بر این، در زنانی که لود RNA ویروسی HIV بیش از ۱۰۰۰ در میلی‌لیتر دارند یا نزدیک وضع حمل، بار ویروسی نامشخصی دارند، زیدوودین وریدی تجویز می‌شود. ما در بیمارستان پارکلند، بدون توجه به بار ویروسی، به تمام زنان HIV مثبت حین زایمان، زیدوودین وریدی تجویز می‌کنیم. دوز اولیه ۲mg/kg در یک ساعت تجویز شده و سپس ۱mg/kg در ساعت تا هنگام وضع حمل تزریق می‌شود. در این مورد، در زنانی که قبل از زایمان در حال دریافت زیدوودین خوراکی می‌باشند، دوز خوراکی را متوقف کرده و به جای آن، زیدوودین وریدی تجویز می‌کنیم. زنان مبتلا به HIV که تحت وضع حمل سزارین برنامه‌ریزی شده قرار می‌گیرند، زیدوودین وریدی به صورت دوز اولیه تجویز شده و سپس درمان نگهدارنده به مدت ۲ ساعت دیگر (در مجموع ۳ ساعت) ادامه می‌یابد.

گروه چهارم عبارتند از زنانی که در هنگام زایمان مراجعه می‌کنند و هیچ دارویی دریافت نمی‌کنند. در این موارد زیدوودین وریدی همانطور که توضیح داده شد، تجویز می‌شود.

■ برنامه‌ریزی وضع حمل

در طول وضع حمل، پارگی مصنوعی پرده‌ها، تعبیه الکترود سر جنین، اپیزیوتومی، و وضع حمل واژینال با ابزار تنها در صورت اندیکاسیون‌های واضح مامایی انجام می‌شود (Mandelbrot, ۱۹۹۶; Peters, ۲۰۱۶). در صورت نیاز به منظور کاهش زمان وضع حمل و کاهش احتمال انتقال، القای وضع حمل انجام می‌شود. بی‌دردی محوری عصبی نیز مناسب است. خونریزی بعد از زایمان به بهترین نحو با اکسی‌توسین و آنالوگ‌های پروستاگلندین کنترل می‌شود. متیل ارگونوین (مترژین) و سایر آلکالوئیدهای ارگوت واکنش نامطلوبی با رونوشت

بردار معکوس و مهارکننده‌های پروتازا برقرار کرده و موجب انقباض عروقی شدید می‌شود.

در بعضی موارد، وضع حمل سزارین موجب کاهش انتقال پره‌ناتال HIV می‌شود (انجمن روش وضع حمل اروپا، ۱۹۹۹؛ گروه بین‌المللی HIV پری‌ناتال، ۱۹۹۹). کالج زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷b) توصیه می‌کنند که وضع حمل سزارین برنامه‌ریزی شده مورد بحث قرار گیرد و در زنان مبتلا به HIV با لود HIV-1 RNA بیش از ۱۰۰۰ کپی در میلی‌لیتر پیشنهاد می‌شود. در این زنان توصیه می‌شود که به منظور جلوگیری از زایمان خودبه‌خودی در هفته ۳۸ بارداری، وضع حمل برنامه‌ریزی شده انجام شود.

در زنانی که سطوح HIV RNA ≥ 1000 کپی در میلی‌لیتر دارند، اطلاعات کافی برای پیش‌بینی فواید مشابه وجود ندارد. در زنانی که در حال دریافت ART هستند و به سرکوب ویروسی می‌رسند، وضع حمل سزارین برنامه‌ریزی شده، موجب کاهش بیشتر خطر نمی‌شود (Briand, ۲۰۱۳; Jamieson, ۲۰۰۷; Read, ۲۰۰۵). در این گروه ممکن است وضع حمل واژینال انتخاب شود. با این حال، در صورتی که در این گروه زنان با مشاوره مناسب، وضع حمل سزارین را انتخاب کنند، بایستی سزارین در هفته ۳۹ انجام شود. به همین ترتیب، وضع حمل سزارین با اندیکاسیون مامایی در این گروه با لود ویروسی کمتر باید حتی الامکان در هفته ۳۹ انجام شود.

■ مراقبت بعد از بارداری

انتقال عمودی با شیردهی افزایش می‌یابد، و در ایالات متحده که شیر خشک به آسانی در دسترس می‌باشد، شیردهی توسط زنان HIV مثبت توصیه نمی‌شود (Read, ۲۰۰۳; WHO, ۲۰۱۶). توصیه می‌کند که در کشورهایی که از نظر تغذیه‌ای محروم هستند و بیماری عفونی و سوءتغذیه علت اصلی مرگ شیرخوار می‌باشد، در ۶ تا ۱۲ ماه اول، تغذیه انحصاری با شیر مادر انجام شود.

پائل درمان زنان باردار مبتلا به HIV و پیشگیری از انتقال حول‌وحوش زایمان (۲۰۱۶) توصیه اکید دارد که بعد از زایمان، رژیم‌های ART نباید متوقف شوند و به علت مزایای سرکوب ویروس، تا آخر عمر ادامه یابد. به صورت مطلوب، تمام افرادی که قصد بارداری دارند، باید ART دریافت کرده و لود ویروسی پلاسمایشان قبل از لقاح به سطوح غیرقابل شناسایی برسد. به

جدول ۵-۶. توصیه‌هایی برای مصرف داروی ضد ویروسی HIV در طول بارداری

| توصیه‌ها | سناریوی بالینی |
|---|--|
| در صورتی که سرکوب ویروسی کافی باشد و بیمار دارو را تحمل کند، ادامه دارو درمانی توصیه می‌شود | فردی که در حال دریافت ART است و باردار می‌شود |
| شروع ART: ترکیب دو NRTI با PI مشتق از ریتوناویر یا مهارکننده اینتگرز | فردی که تاکنون تحت درمان ART قرار گرفته است |
| - ترکیب دو داروی NRTI انتخابی: <i>disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir</i> - <i>lamivudine/abacavir</i> (TDF)، یا <i>lamivudine/TDF</i> . در صورتی که <i>abacavir</i> استفاده شود، باید آزمون <i>HLA-B*5701</i> انجام شود تا واکنش بیش حساسیتی بالقوه شناسایی شود. | |
| - PI انتخابی: <i>atazanavir/ritonavir</i> یا <i>darunavir/ritonavir</i> - مهارکننده اینتگرز انتخابی: <i>raltegravir</i> | |
| شروع ART با رژیم بر پایه سابقه درمان قبلی و آزمون مقاومت | افرادی که قبلاً تحت درمان با ART قرار گرفته‌اند اما در حال حاضر نه |
| زیدوودین وریدی (مراجعه به بخش مراقبت حین زایمان) | افرادی که ART نگرفته و در هنگام زایمان مراجعه کرده‌اند |
| به فهرست آزمون غربالگری قبل از زایمان مراجعه کنید | مراقبت قبل از زایمان |
| هر چه زودتر باید ART شروع شود | |
| در افرادی که سطوح <i>HIV RNA</i> بالای ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ کپی در میلی‌لیتر دارند، آزمون مقاومت داروی ضد رتروویروسی HIV باید انجام شود اما نباید شروع ART را به خاطر انتظار برای نتایج، به تعویق انداخت. | |
| ۲-۴ هفته بعد از شروع (یا تغییر) داروی ART، چک سطوح <i>HIV RNA</i> را تکرار کنید؛ به صورت ماهانه تا زمانی که به سطوح غیر قابل شناسایی برسد؛ سپس حداقل هر ۳ ماه؛ و نهایتاً در هفته ۳۴ تا ۳۶ بارداری برای برنامه‌ریزی وضع حمل | |
| در مراجعه اول و سپس هر ۳ تا ۶ ماه باید شمارش $CD4^+$ را پایش کرد | مراقبت حین زایمان |
| در صورتی که سطح <i>HIV RNA</i> بالای ۱۰۰۰ کپی در میلی‌لیتر باشد یا قبل از شروع زایمان با ROM نامشخص باشد، در هفته ۳۸ بارداری، وضع حمل سزارین را برنامه‌ریزی کنید. | |
| در صورتی که سطح <i>HIV RNA</i> بالای ۱۰۰۰ یا نامشخص باشد اما وضع حمل یا ROM شروع شده، باشد، فواید وضع حمل سزارین نامشخص است و در مورد وضع حمل به صورت شخص برنامه‌ریزی می‌شود. | |
| در صورتی که سطح <i>HIV RNA</i> ۱۰۰۰ کپی در میلی‌لیتر یا کمتر باشد، اجازه وضع حمل واژینال داده می‌شود و به صورت روتین وضع حمل سزارین توصیه نمی‌شود. | |
| در صورتی که نزدیک وضع حمل سطح <i>HIV RNA</i> بالای ۱۰۰۰ کپی در میلی‌لیتر یا نامشخص باشد، زیدوودین وریدی شروع می‌شود. | |
| دوز این دارو به صورت ۲mg/kg طی یک ساعت برای شروع، و سپس ۱mg/kg در ساعت تا زمان وضع حمل می‌باشد. | |
| زیدوودین وریدی باید ۳ ساعت قبل زایمان سزارین برنامه‌ریزی شده تجویز شود. | |
| افرادی که قبل از زایمان تحت ART خوراکی قرار دارند باید این دارو را در طول زایمان با آب کم مصرف کنند. | |

ART: درمان ضد رتروویروسی؛ NRTI: مهارکننده رونوشت بردار معکوس نوکلئوزیدی؛ ROM: پارگی پرده‌ها.

منابع

- Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al: Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 93:5, 1999
- Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, et al: The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 159:397, 1988
- Allsworth JE, Peipert JF: Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 109(1):114, 2007
- Allsworth JE, Ratner JA, Peipert JF: Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis* 36(12):738, 2009
- Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM, et al: Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD011701, 2016
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 8th ed. Washington, 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Expedited partner therapy in the management of gonorrhea and chlamydial infection. Committee Opinion No. 632, June 2015
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Gynecologic care for women and adolescents with human immunodeficiency virus. Practice Bulletin No. 167, October 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of herpes in pregnancy. Practice Bulletin No. 82, June 2007, Reaffirmed 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prediction and prevention of preterm birth. Practice Bulletin No. 130, October 2012, Reaffirmed 2016c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 172, October 2016d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. Committee Opinion No. 635, June 2015, Reaffirmed 2016e
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Human papillomavirus vaccination. Committee Opinion No. 704, June 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Committee Opinion No. 234, May 2000, Reaffirmed 2017b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginitis. Practice Bulletin No. 72, May 2006, Reaffirmed 2017c
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al: Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74(1):14, 1983
- Andrei G, Snoeck R: Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights. *Curr Opin Infect Dis* 26(6):551, 2013
- Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al: The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 183:662, 2000
- Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, et al: Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *Am J Obstet Gynecol* 194:493, 2006
- Association of Public Health Laboratories: Advances in laboratory detection of *Trichomonas vaginalis* (Updated). Silver Spring, APHL, 2016
- Association of Public Health Laboratories: Suggested Reporting Language for Syphilis Serology Testing. Silver Spring, APHL, 2015
- Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, et al: Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 22(12):1493, 2008
- Bataskov KL, Hariharan S, Horowitz MD, et al: Gonococcal endocarditis complicating pregnancy: a case report and literature review. *Obstet Gynecol* 78:494, 1991
- Baud D, Goy G, Jaton K, et al: Role of *Chlamydia trachomatis* in miscarriage. *Emerg Infect Dis* 17(9):1630, 2011
- Benedetti J, Zeh J, Corey L: Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 131: 14, 1999
- Berman SM: Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ* 82:433, 2004
- Berman SM, Harrison HR, Boyce WT, et al: Low birth weight, prematurity, and postpartum endometritis. Association with prenatal cervical *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis* infections. *JAMA* 257(9):1189, 1987
- Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW 3rd, et al: Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* 56(3):344, 2013
- Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO: Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol* 50(1):148, 2012

عنوان یک مزیت، سرکوب بار ویروسی بین بارداری‌ها موجب کاهش انتقال عمودی در بارداری بعدی می‌شود (French, ۲۰۱۴; Mandelbrot, ۲۰۱۵; Stewart, ۲۰۱۴; Townsend, ۲۰۱۴). خوشبختانه، در افرادی که قصد بارداری دارند، در صورت دسترسی به ART، بارداری مکرر در زنان سالم مبتلا به HIV، هیچ اثر قابل توجهی بر پیشرفت بیماری ندارد (Calvert, ۲۰۱۵). به منظور حفظ سرکوب ویروسی، مراقبت عمومی HIV بعد از بارداری ضروری است (Swain, ۲۰۱۶).

در زنانی که مبتلا به عفونت HIV نیستند، اما شریک جنسی‌شان مبتلاست، طبق دستورالعمل‌های کنونی، استفاده از درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال برای سرکوب ویروسی در شریک جنسی مبتلا توصیه می‌شود (درمان به عنوان پیشگیری). بایستی پروفیلاکسی ضد رتروویروسی قبل از مواجهه (PrEP) را در شرکای جنسی HIV منفی در نظر داشت. در زوجی که به خوبی تحت مشاوره قرار گرفته باشند، می‌توان رابطه جنسی حول و حوش تخم‌گذاری بدون استفاده از کاندوم، یا روش‌های لقاح مصنوعی با تلقیح رحمی، یا بارورسازی آزمایشگاهی بعد از شستشوی اسپرم را در نظر داشت (Brooks, ۲۰۱۷; Kawwass, ۲۰۱۷).

در صورتی که فرد قصد بارداری نداشته باشد، روش‌های پیشگیری از بارداری مؤثری پیشنهاد می‌شود (فصل ۳۸). مشاوره شامل آموزش در جهت کاهش رفتارهای جنسی پر خطر به منظور جلوگیری انتقال و کاهش ابتلا به سایر STDها می‌باشد. همچنین زنان مبتلا به HIV مشکلات زنان خاصی (مانند نئوپلازی تناسلی) دارند که نیازمند توجه ویژه می‌باشد (ACOG, ۲۰۱۶a; Werner, ۲۰۱۶).

ضمیمه



@khu_medical

- I. اجزای خون و سرم
- II. مقادیر اکوکاردیوگرافی در مادر
- III. مقادیر سونوگرافی در جنین

| ضمیمه I. اجزای خون و سرم | | | | | |
|--|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| HEMATOLOGY | | | | | |
| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
| Erythropoietin ^b (U/L) | 4-27 | 12-25 | 8-67 | 14-222 | 7, 10, 47 |
| Ferritin ^c (ng/mL) | 10-150 ^d | 6-130 | 2-230 | 0-116 | 7, 10, 39, 42, 45, 47, 62, 70 |
| Folate, red blood cell (ng/mL) | 150-450 | 137-589 | 94-828 | 109-663 | 45, 46, 72 |
| Folate, serum (ng/mL) | 5.4-18.0 | 2.6-15.0 | 0.8-24.0 | 1.4-20.7 | 7, 43, 45, 46, 53, 58, 72 |
| Haptoglobin (mg/mL) | 25-250 | 130 ± 43 | 115 ± 50 | 135 ± 65 | 26A |
| Hemoglobin ^b (g/dL) | 12-15.8 ^d | 11.6-13.9 | 9.7-14.8 | 9.5-15.0 | 10, 45, 47, 58, 62 |
| Hematocrit ^b (%) | 35.4-44.4 | 31.0-41.0 | 30.0-39.0 | 28.0-40.0 | 6, 7, 10, 42, 45, 58, 66 |
| Iron, total binding capacity (TIBC) ^b (µg/dL) | 251-406 | 278-403 | Not reported | 359-609 | 62 |
| Iron, serum ^b (µg/dL) | 41-141 | 72-143 | 44-178 | 30-193 | 10, 62 |
| Mean corpuscular hemoglobin (MCH) (pg/cell) | 27-32 | 30-32 | 30-33 | 29-32 | 42 |
| Mean corpuscular volume (MCV) (x m ³) | 79-93 | 81-96 | 82-97 | 81-99 | 6, 42, 45, 58 |
| Platelet (x 10 ⁹ /L) | 165-415 | 174-391 | 155-409 | 146-429 | 4, 6, 16, 42, 45 |
| Mean platelet volume (MPV) (µm ³) | 6.4-11.0 | 7.7-10.3 | 7.8-10.2 | 8.2-10.4 | 42 |
| Red blood cell count (RBC) (x 10 ⁶ /mm ³) | 4.00-5.20 ^d | 3.42-4.55 | 2.81-4.49 | 2.71-4.43 | 6, 42, 45, 58 |
| Red cell distribution width (RDW) (%) | <14.5 | 12.5-14.1 | 13.4-13.6 | 12.7-15.3 | 42 |
| White blood cell count (WBC) (x 10 ³ /mm ³) | 3.5-9.1 | 5.7-13.6 | 5.6-14.8 | 5.9-16.9 | 6, 9, 42, 45, 58 |
| Neutrophils (x 10 ³ /mm ³) | 1.4-4.6 | 3.6-10.1 | 3.8-12.3 | 3.9-13.1 | 4, 6, 9, 42 |
| Lymphocytes (x 10 ³ /mm ³) | 0.7-4.6 | 1.1-3.6 | 0.9-3.9 | 1.0-3.6 | 4, 6, 9, 42 |
| Monocytes (x 10 ³ /mm ³) | 0.1-0.7 | 0.1-1.1 | 0.1-1.1 | 0.1-1.4 | 6, 9, 42 |
| Eosinophils (x 10 ³ /mm ³) | 0-0.6 | 0-0.6 | 0-0.6 | 0-0.6 | 6, 9 |
| Basophils (x 10 ³ /mm ³) | 0-0.2 | 0-0.1 | 0-0.1 | 0-0.1 | 6, 9 |
| Transferrin (mg/dL) | 200-400 ^c | 254-344 | 220-441 | 288-530 | 39, 42 |
| Transferrin, saturation without iron (%) | 22-46 ^b | Not reported | 10-44 | 5-37 | 47 |
| Transferrin, saturation with iron (%) | 22-46 ^b | Not reported | 18-92 | 9-98 | 47 |

COAGULATION

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|--|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| Antithrombin III, functional (%) | 70-130 | 89-114 | 78-126 | 82-116 | 15, 16, 39A |
| D-Dimer (μg/mL) | 0.22-0.74 | 0.05-0.95 | 0.32-1.29 | 0.13-1.7 | 16, 25, 25C, 35, 39A, 41A, 51 |
| Factor V (%) | 50-150 | 75-95 | 72-96 | 60-88 | 40 |
| Factor VII (%) | 50-150 | 100-146 | 95-153 | 149-2110 | 16 |
| Factor VIII (%) | 50-150 | 90-210 | 97-312 | 143-353 | 16, 40 |
| Factor IX (%) | 50-150 | 103-172 | 154-217 | 164-235 | 16 |
| Factor XI (%) | 50-150 | 80-127 | 82-144 | 65-123 | 16 |
| Factor XII (%) | 50-150 | 78-124 | 90-151 | 129-194 | 16 |
| Fibrinogen (mg/dL) | 233-496 | 244-510 | 291-538 | 301-696 | 16, 25, 25C, 39A, 41A, 42, 51 |
| Fibronectin (mg/L) | 290 ± 85 | 377 ± 309 | 315 ± 295 | 334 ± 257 | 27A |
| Homocysteine (μmol/L) | 4.4-10.8 | 3.34-11 | 2.0-26.9 | 3.2-21.4 | 43, 45, 46, 53, 72 |
| International normalized ratio (INR) | 0.9-1.04 ^g | 0.86-1.08 | 0.83-1.02 | 0.80-1.09 | 15, 41A |
| Partial thromboplastin time, activated (aPTT) (sec) | 26.3-39.4 | 23.0-38.9 | 22.9-38.1 | 22.6-35.0 | 15, 16, 41A, 42 |
| Prothrombin time (PT) (sec) | 12.7-15.4 | 9.7-13.5 | 9.5-13.4 | 9.6-12.9 | 16, 41A, 42 |
| Protein C, functional (%) | 70-130 | 78-121 | 83-133 | 67-135 | 15, 24, 40 |
| Protein S, total (%) | 70-140 | 39-105 | 27-101 | 33-101 | 16, 24, 40 |
| Protein S, free (%) | 70-140 | 34-133 | 19-113 | 20-65 | 24, 40 |
| Protein S, functional activity (%) | 65-140 | 57-95 | 42-68 | 16-42 | 40 |
| Thrombin time (TT) (sec) | 17.7 ± 2.8 | 16.1 ± 1.5 | 15.4 ± 2.7 | 16.5 ± 2.4 | 27A |
| Thrombomodulin (ng/mL) | 2.7 ± 3.1 | 4.3 ± 1.3 | 4.2 ± 1.2 | 3.6 ± 1.3 | 27A |
| Tissue plasminogen activator (ng/mL) | 1.6-13 ^h | 1.8-6.0 | 2.36-6.6 | 3.34-9.20 | 15, 16, 25C |
| Tissue plasminogen activator inhibitor-1 (ng/mL) | 4-43 | 16-33 | 36-55 | 67-92 | 16, 25C |
| von Willebrand disease von Willebrand factor antigen (%) | 75-125 | 62-318 | 90-247 | 84-422 | 39A, 44A, 73 |
| ADAMTS-13, von Willebrand cleaving protease (%) | 40-170 ⁱ | 40-160 | 22-135 | 38-105 | 39A, 44A |



@khu_medical

| BLOOD CHEMICAL CONSTITUTENTS | | | | | |
|---|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------|
| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
| Alanine aminotransferase (ALT) (U/L) | 7-41 | 3-30 | 2-33 | 2-25 | 5, 39, 42, 70 |
| Albumin (g/dL) | 4.1-5.3 ^d | 3.1-5.1 | 2.6-4.5 | 2.3-4.2 | 3, 5, 26, 29, 39, 42, 72 |
| Alkaline phosphatase (U/L) | 33-96 | 17-88 | 25-126 | 38-229 | 3, 5, 39, 42, 70 |
| Alpha-1 antitrypsin (mg/dL) | 100-200 | 225-323 | 273-391 | 327-487 | 42 |
| Alpha-fetoprotein (ng/mL) | — | — | ~130-400 | ~130-590 | 398 |
| Ammonia (μM) | 31 ± 3.2 | — | — | 27.3 ± 1.6 | 31A |
| Amylase (U/L) | 20-96 | 24-83 | 16-73 | 15-81 | 32, 39, 42, 68 |
| Anion gap (mmol/L) | 7-16 | 13-17 | 12-16 | 12-16 | 42 |
| Aspartate aminotransferase (AST) (U/L) | 12-38 | 3-23 | 3-33 | 4-32 | 5, 39, 42, 70 |
| Bicarbonate (mmol/L) | 22-30 | 20-24 | 20-24 | 20-24 | 42 |
| Bilirubin, total (mg/dL) | 0.3-1.3 | 0.1-0.4 | 0.1-0.8 | 0.1-1.1 | 5, 39 |
| Bilirubin, unconjugated (mg/dL) | 0.2-0.9 | 0.1-0.5 | 0.1-0.4 | 0.1-0.5 | 5, 42 |
| Bilirubin, conjugated (mg/dL) | 0.1-0.4 | 0-0.1 | 0-0.1 | 0-0.1 | 5 |
| Bile acids (μmol/L) | 0.3-4.8 ^l | 0-4.9 | 0-9.1 | 0-11.3 | 5, 14 |
| CA-125 (μg/mL) | 7.2-27 | 2.2-268 | 12-25.1 | 16.8-43.8 | 3A, 30A, 67A |
| Calcium, ionized (mg/dL) | 4.5-5.3 | 4.5-5.1 | 4.4-5.0 | 4.4-5.3 | 26, 42, 48, 56 |
| Calcium, total (mg/dL) | 8.7-10.2 | 8.8-10.6 | 8.2-9.0 | 8.2-9.7 | 3, 29, 39, 42, 48, 56, 63 |
| Ceruloplasmin (mg/dL) | 25-63 | 30-49 | 40-53 | 43-78 | 42, 44 |
| Chloride (mEq/L) | 102-109 | 101-105 | 97-109 | 97-109 | 20, 39, 42 |
| Creatinine (mg/dL) | 0.5-0.9 ^d | 0.4-0.7 | 0.4-0.8 | 0.4-0.9 | 39, 42, 45 |
| Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) (U/L) | 9-58 | 2-23 | 4-22 | 3-26 | 5, 42, 39, 70 |
| Lactate dehydrogenase (U/L) | 115-221 | 78-433 | 80-447 | 82-524 | 42, 29, 39, 70 |
| Lipase (U/L) | 3-43 | 21-76 | 26-100 | 41-112 | 32 |
| Magnesium (mg/dL) | 1.5-2.3 | 1.6-2.2 | 1.5-2.2 | 1.1-2.2 | 3, 26, 29, 39, 42, 48, 63 |
| Osmolality (mOsm/kg H ₂ O) | 275-295 | 275-280 | 276-289 | 278-280 | 17, 63 |
| Phosphate (mg/dL) | 2.5-4.3 | 3.1-4.6 | 2.5-4.6 | 2.8-4.6 | 3, 26, 33, 39, 42 |
| Potassium (mEq/L) | 3.5-5.0 | 3.6-5.0 | 3.3-5.0 | 3.3-5.1 | 20, 26, 29, 39, 42, 63, 66 |
| Prealbumin (mg/dL) | 17-34 | 15-27 | 20-27 | 14-23 | 42 |
| Protein, total (g/dL) | 6.7-8.6 | 6.2-7.6 | 5.7-6.9 | 5.6-6.7 | 26, 29, 42 |
| Sodium (mEq/L) | 136-146 | 133-148 | 129-148 | 130-148 | 17, 26, 29, 39, 42, 63, 66 |
| Urea nitrogen (mg/dL) | 7-20 | 7-12 | 3-13 | 3-11 | 20, 39, 42 |
| Uric acid (mg/dL) | 2.5-5.6 ^d | 2.0-4.2 | 2.4-4.9 | 3.1-6.3 | 17, 39, 42 |



@khu_medical

METABOLIC AND ENDOCRINE TESTS

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|---|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| Aldosterone (ng/dL) | 2-9 | 6-104 | 9-104 | 15-101 | 21, 34, 69 |
| Angiotensin-converting enzyme (ACE) (U/L) | 9-67 | 1-38 | 1-36 | 1-39 | 20, 54 |
| Cortisol (μg/dL) | 0-25 | 7-19 | 10-42 | 12-50 | 42, 69 |
| Hemoglobin A _{1c} (%) | 4-6 | 4-6 | 4-6 | 4-7 | 48, 49, 59 |
| Parathyroid hormone (pg/mL) | 8-51 | 10-15 | 18-25 | 9-26 | 3 |
| Parathyroid hormone-related protein (pmol/L) | <1.3 ^e | 0.7-0.9 | 1.8-2.2 | 2.5-2.8 | 3 |
| Renin, plasma activity (ng/mL/hr) | 0.3-9.0 ^e | Not reported | 7.5-54.0 | 5.9-58.8 | 20, 34 |
| Thyroid stimulating hormone (TSH) (μIU/mL) | 0.34-4.25 | 0.60-3.40 | 0.37-3.60 | 0.38-4.04 | 39, 42, 57 |
| Thyroxine-binding globulin (mg/dL) | 1.3-3.0 | 1.8-3.2 | 2.8-4.0 | 2.6-4.2 | 42 |
| Thyroxine, free (fT ₄) (ng/dL) | 0.8-1.7 | 0.8-1.2 | 0.6-1.0 | 0.5-0.8 | 42, 57 |
| Thyroxine, total (T ₄) (μg/dL) | 5.4-11.7 | 6.5-10.1 | 7.5-10.3 | 6.3-9.7 | 29, 42 |
| Triiodothyronine, free (fT ₃) (pg/mL) | 2.4-4.2 | 4.1-4.4 | 4.0-4.2 | Not reported | 57 |
| Triiodothyronine, total (T ₃) (ng/dL) | 77-135 | 97-149 | 117-169 | 123-162 | 42 |

VITAMINS AND MINERALS

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| Copper (μg/dL) | 70-140 | 112-199 | 165-221 | 130-240 | 2, 30, 42 |
| Selenium (μg/L) | 63-160 | 116-146 | 75-145 | 71-133 | 2, 42 |
| Vitamin A (retinol) (μg/dL) | 20-100 | 32-47 | 35-44 | 29-42 | 42 |
| Vitamin B ₁₂ (pg/mL) | 279-966 | 118-438 | 130-656 | 99-526 | 45, 72 |
| Vitamin C (ascorbic acid) (mg/dL) | 0.4-1.0 | Not reported | Not reported | 0.9-1.3 | 64 |
| Vitamin D, 1,25-dihydroxy (pg/mL) | 25-45 | 20-65 | 72-160 | 60-119 | 3, 48 |
| Vitamin D, 24,25-dihydroxy (ng/mL) | 0.5-5.0 ^e | 1.2-1.8 | 1.1-1.5 | 0.7-0.9 | 60 |
| Vitamin D, 25-hydroxy (ng/mL) | 14-80 | 18-27 | 10-22 | 10-18 | 3, 60 |
| Vitamin E (α-tocopherol) (μg/mL) | 5-18 | 7-13 | 10-16 | 13-23 | 42 |
| Zinc (μg/dL) | 75-120 | 57-88 | 51-80 | 50-77 | 2, 42, 58 |

AUTOIMMUNE AND INFLAMMATORY MEDIATORS

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|---|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| C3 complement (mg/dL) | 83-177 | 62-98 | 73-103 | 77-111 | 42 |
| C4 complement (mg/dL) | 16-47 | 18-36 | 18-34 | 22-32 | 42 |
| C-reactive protein (CRP) (mg/L) | 0.2-3.0 | Not reported | 0.4-20.3 | 0.4-8.1 | 28 |
| Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/hr) | 0-20 ^d | 4-57 | 7-47 | 13-70 | 71 |
| IgA (mg/dL) | 70-350 | 95-243 | 99-237 | 112-250 | 42 |
| IgG (mg/dL) | 700-1700 | 981-1267 | 813-1131 | 678-990 | 42 |
| IgM (mg/dL) | 50-300 | 78-232 | 74-218 | 85-269 | 42 |

SEX HORMONES

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|--|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) (μmol/L) | 1.3-6.8 ^e | 2.0-16.5 | 0.9-7.8 | 0.8-6.5 | 52 |
| Estradiol (pg/mL) | <20-443 ^{d,f} | 188-2497 | 1278-7192 | 6137-3460 | 13, 52 |
| Progesterone (ng/mL) | <1-20 ^d | 8-48 | | 99-342 | 13, 52 |
| Prolactin (ng/mL) | 0-20 ^d | 36-213 | 110-330 | 137-372 | 3, 13, 38, 49 |
| Sex hormone binding globulin (nmol/L) | 18-114 ^d | 39-131 | 214-717 | 216-724 | 1, 52 |
| Testosterone (ng/dL) | 6-86 ^d | 25.7-211.4 | 34.3-242.9 | 62.9-308.6 | 52 |
| 17-Hydroxyprogesterone (nmol/L) | 0.6-10.6 ^{d,e} | 5.2-28.5 | 5.2-28.5 | 15.5-84 | 52 |

LIPIDS

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Cholesterol, total (mg/dL) | <200 | 141-210 | 176-299 | 219-349 | 8, 18, 31, 42 |
| HDL-cholesterol (mg/dL) | 40-60 | 40-78 | 52-87 | 48-87 | 8, 18, 31, 42, 55 |
| LDL-cholesterol (mg/dL) | <100 | 60-153 | 77-184 | 101-224 | 8, 18, 31, 42, 55 |
| VLDL-cholesterol (mg/dL) | 6-40 ^e | 10-18 | 13-23 | 21-36 | 31 |
| Triglycerides (mg/dL) | <150 | 40-159 | 75-382 | 131-453 | 8, 18, 31, 39, 42, 55 |
| Apolipoprotein A-I (mg/dL) | 119-240 | 111-150 | 142-253 | 145-262 | 18, 39, 49 |
| Apolipoprotein B (mg/dL) | 52-163 | 58-81 | 66-188 | 85-238 | 18, 39, 49 |

CARDIAC

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|---|--------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|------------|
| Atrial natriuretic peptide (ANP) (pg/mL) | Not reported | Not reported | 28.1-70.1 | Not reported | 11 |
| B-type natriuretic peptide (BNP) (pg/mL) | 22 ± 10 | 22 ± 10 | 32 ± 15 | 31 ± 21 | 12A |
| Creatine kinase (U/L) | 39-238 ^d | 27-83 | 25-75 | 13-101 | 41, 42 |
| Creatine kinase-MB (U/L) | <6 ^k | Not reported | Not reported | 1.8-2.4 | 41 |
| NT-pro-BNP (pg/mL) | 50 ± 26 | 60 ± 45 | 60 ± 40 | 43 ± 34 | 12A |
| Troponin I (ng/mL) | 0-0.08 | Not reported | Not reported | 0-0.064 (intrapartum) | 36, 65 |

BLOOD GAS

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|--|------------|
| Bicarbonate (HCO₃⁻) (mEq/L) | 22–26 | Not reported | Not reported | 16–22 | 23 |
| Pco₂ (mm Hg) | 38–42 | Not reported | Not reported | 25–33 | 23 |
| Po₂ (mm Hg) | 90–100 | 93–100 | 90–98 | 92–107 | 23, 67 |
| pH | 7.38–7.42 (arterial) | 7.36–7.52 (venous) | 7.40–7.52 (venous) | 7.41–7.53 (venous) 7.39–7.45 (arterial) | 23, 26 |

RENAL FUNCTION TESTS

| | Nonpregnant Adult ^a | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | References |
|---|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| Effective renal plasma flow (mL/min) | 492–696 ^{d,e} | 696–985 | 612–1170 | 595–945 | 19, 22 |
| Glomerular filtration rate (GFR) (mL/min) | 106–132 ^d | 131–166 | 135–170 | 117–182 | 19, 22, 50 |
| Filtration fraction (%) | 16.9–24.7 ^f | 14.7–21.6 | 14.3–21.9 | 17.1–25.1 | 19, 22, 50 |
| Osmolarity, urine (mOsm/kg) | 500–800 | 326–975 | 278–1066 | 238–1034 | 61 |
| 24-hr albumin excretion (mg/24 hr) | <30 | 5–15 | 4–18 | 3–22 | 27, 61 |
| 24-hr calcium excretion (mmol/24 hr) | <7.5 ^g | 1.6–5.2 | 0.3–6.9 | 0.8–4.2 | 66 |
| 24-hr creatinine clearance (mL/min) | 91–130 | 69–140 | 55–136 | 50–166 | 22, 66 |
| 24-hr creatinine excretion (mmol/24 hr) | 8.8–14 ^e | 10.6–11.6 | 10.3–11.5 | 10.2–11.4 | 61 |
| 24-hr potassium excretion (mmol/24 hr) | 25–100 ^e | 17–33 | 10–38 | 11–35 | 66 |
| 24-hr protein excretion (mg/24 hr) | <150 | 19–141 | 47–186 | 46–185 | 27 |
| 24-hr sodium excretion (mmol/24 hr) | 100–260 ^e | 53–215 | 34–213 | 37–149 | 17, 66 |

^aUnless otherwise specified, all normal reference values are from the seventeenth edition of *Harrison's Principles of Internal Medicine* (37).

^bRange includes references with and without iron supplementation.

^cReference values are from *Laboratory Reference Handbook*, Pathology Department, Parkland Hospital, 2005.

^dNormal reference range is specific range for females.

^eReference values are from the 15th edition of *Harrison's Principles of Internal Medicine* (12).

^fRange is for premenopausal females and varies by menstrual cycle phase.

^gReference values are from Cerneca et al: Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis (15).

^hReference values are from Cerneca et al and Choi et al: Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy (15, 16).

ⁱReference values are from Mannucci et al: Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor (44A).

^jReference values are from Bacq et al: Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 102 pregnant women and 102 matched controls (5).

^kReference values are from Leiserowitz et al: Creatine kinase and its MB isoenzyme in the third trimester and the peripartum period (41).

^lReference values are from Dunlop: Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy (19). Appendix courtesy of Dr. Mina Abbassi-Ghanavati and Dr. Laura G. Greer.

ضمیمه II. مقادیر اکوکاردیوگرافی در مادر

| Left Ventricle | Pregnancy | | | |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| | 1st Trimester | 2nd Trimester | 3rd Trimester | Postpartum |
| Geometry | | | | |
| IVS _d (mm) | 7.3 ± 1.0 | 7.4 ± 1.1 | 7.8 ± 1.2 | 7.1 ± 0.9 |
| LVEDD (mm) | 45-47.8 | 47-48.9 | 47-49.6 | 46-48.8 |
| LVESD (mm) | 28-30 | 29-30.1 | 30-30.8 | 28-30.6 |
| PW _d | 6.3 ± 0.7 | 6.6 ± 0.7 | 6.9 ± 1.0 | 6.1 ± 0.6 |
| RWT | 0.26-0.36 | 0.27-0.37 | 0.28-0.38 | 0.25-0.35 |
| LV mass (g) | 111-121 | 121-135 | 136-151 | 114-119 |
| LV mass (g/m ²) | 66 ± 13 | 70 ± 12 | 76 ± 16 | 67 ± 11 |
| Systolic function | | | | |
| FS (%) | 37-38 | 76-78 | 80-85 | 67-69 |
| SW thickening (%) | 47 ± 17 | 53 ± 16 | 51 ± 15 | 54 ± 19 |
| PW thickening (%) | 66 ± 16 | 72 ± 16 | 74 ± 16 | 71 ± 14 |
| VCFC (circ/sec) | 1.15-0.3 | 1.18-0.16 | 1.18-0.12 | 1.18-0.12 |
| ESS (g/cm ²) | 59 ± 9 | 53 ± 11 | 52 ± 11 | 66 ± 12 |
| Diastolic function | | | | |
| Heart rate | 75-76 | 76-78 | 80-85 | 67-69 |
| Mitral E wave (m/sec) | 0.85 ± 0.13 | 0.84 ± 0.16 | 0.77 ± 0.15 | 0.77 ± 0.11 |
| Mitral A wave (m/sec) | 0.5 ± 0.09 | 0.5 ± 0.1 | 0.55 ± 0.1 | 0.46 ± 0.1 |
| Deceleration time (ms) | 176 ± 44 | 188 ± 40 | 193 ± 33 | 201 ± 48 |
| IVRT (ms) | 90 ± 19 | 79 ± 18 | 72 ± 16 | 69 ± 10 |
| E wave duration (ms) | 263 ± 50 | 276 ± 43 | 282 ± 37 | 288 ± 48 |
| E and A wave duration (ms) | 454 ± 121 | 412 ± 79 | 375 ± 63 | 523 ± 88 |

Values are ranges or means ± SD.

Circ = circumference; d = diastolic; ESS = end-systolic wall stress; FS = fractional shortening; IVRT = isovolumic relaxation time; IVS_d = interventricular septum-diastole; LV = left ventricle; LVEDD = left ventricular end-diastolic dimension; LVESD = left ventricular end-systolic dimension; PW = posterior wall; RWT = relative wall thickening; SW = septal wall; VCFC = rate-adjusted mean velocity of circumferential fiber thickening.

Data from Savu (62A) and Vitarelli (71A).



@khu_medical

ضمیمه III. مقادیر سونوگرافی در جنین

جدول ۱ - III. قطر میانگین ساک بارداری و طول فرق سر تا سرین و سن قاعدگی مربوطه

| Menstrual Age (day) | Menstrual Age (wk) | Gestational Sac Size (mm) | Crown-Rump Length (cm) |
|---------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|
| 30 | 4.3 | | |
| 32 | 4.6 | 3 | |
| 34 | 4.9 | 5 | |
| 36 | 5.1 | 6 | |
| 38 | 5.4 | 8 | |
| 40 | 5.7 | 10 | 0.2 |
| 42 | 6.0 | 12 | 0.35 |
| 44 | 6.3 | 14 | 0.5 |
| 46 | 6.6 | 16 | 0.7 |
| 48 | 6.9 | 18 | 0.9 |
| 50 | 7.1 | 20 | 1.0 |
| 52 | 7.4 | 22 | 1.2 |
| 54 | 7.7 | 24 | 1.4 |
| 56 | 8.0 | 26 | 1.6 |
| 58 | 8.3 | 27 | 1.8 |
| 60 | 8.6 | 29 | 2.0 |
| 62 | 8.9 | 31 | 2.2 |
| 64 | 9.1 | 33 | 2.4 |
| 66 | 9.4 | 35 | 2.6 |
| 68 | 9.7 | 37 | 2.9 |
| 70 | 10.0 | 39 | 3.1 |
| 72 | 10.3 | 41 | 3.4 |
| 74 | 10.6 | 43 | 3.7 |
| 76 | 10.9 | 45 | 4.0 |
| 78 | 11.1 | 47 | 4.2 |
| 80 | 11.4 | 49 | 4.6 |
| 82 | 11.7 | 51 | 5.0 |
| 84 | 12.0 | 53 | 5.4 |

Data from Nyberg, 1992; Hadlock, 1992; Robinson, 1975; Daya, 1991.



@khu_medical

جدول ۲ - III. صدک‌های میانگین سن بارداری مربوط به مقادیر طول فرق سر تا سرین (CRL)

| Gestational Age (wk) | | | | Gestational Age (wk) | | | |
|----------------------|------------|--------|--------|----------------------|------------|--------|--------|
| CRL (mm) | Percentile | | | CRL (mm) | Percentile | | |
| | 5th | 50th | 95th | | 5th | 50th | 95th |
| 10 | 6 + 5 | 7 + 3 | 8 | 30 | 9 + 5 | 10 + 2 | 11 |
| 11 | 6 + 6 | 7 + 4 | 8 + 2 | 31 | 9 + 5 | 10 + 3 | 11 + 1 |
| 12 | 7 + 1 | 7 + 5 | 8 + 3 | 32 | 9 + 6 | 10 + 4 | 11 + 2 |
| 13 | 7 + 2 | 8 | 8 + 4 | 33 | 10 | 10 + 5 | 11 + 2 |
| 14 | 7 + 3 | 8 + 4 | 8 + 6 | 34 | 10 + 1 | 10 + 6 | 11 + 3 |
| 15 | 7 + 4 | 8 + 2 | 9 | 35 | 10 + 2 | 10 + 6 | 11 + 4 |
| 16 | 7 + 5 | 8 + 3 | 9 + 1 | 36 | 10 + 2 | 11 | 11 + 5 |
| 17 | 8 | 8 + 4 | 9 + 2 | 37 | 10 + 3 | 11 + 1 | 11 + 6 |
| 18 | 8 + 1 | 8 + 5 | 9 + 3 | 38 | 10 + 4 | 11 + 2 | 11 + 6 |
| 19 | 8 + 2 | 8 + 6 | 9 + 4 | 39 | 10 + 5 | 11 + 2 | 12 |
| 20 | 8 + 3 | 9 | 9 + 5 | 40 | 10 + 5 | 11 + 3 | 12 + 1 |
| 21 | 8 + 4 | 9 + 1 | 9 + 6 | 41 | 10 + 6 | 11 + 4 | 12 + 1 |
| 22 | 8 + 5 | 9 + 2 | 10 | 42 | 11 | 11 + 4 | 12 + 2 |
| 23 | 8 + 6 | 9 + 3 | 10 + 1 | 43 | 11 | 11 + 5 | 12 + 3 |
| 24 | 8 + 6 | 9 + 4 | 10 + 2 | 44 | 11 + 1 | 11 + 6 | 12 + 3 |
| 25 | 9 | 9 + 5 | 10 + 3 | 45 | 11 + 2 | 11 + 6 | 12 + 4 |
| 26 | 9 + 1 | 9 + 6 | 10 + 4 | 46 | 11 + 2 | 12 | 12 + 5 |
| 27 | 9 + 2 | 10 | 10 + 5 | 47 | 11 + 3 | 12 + 1 | 12 + 5 |
| 28 | 9 + 3 | 10 + 1 | 10 + 5 | 48 | 11 + 4 | 12 + 1 | 12 + 6 |
| 29 | 9 + 4 | 10 + 2 | 10 + 6 | 49 | 11 + 4 | 11 + 2 | 13 |



@khu_medical

جدول ۳ - III. صدک‌های وزن جنینی مربوط به سن بارداری

| Gestational Age (wk) | Fetal Weight Percentiles (g) | | | | |
|----------------------|------------------------------|------|------|------|------|
| | 3rd | 10th | 50th | 90th | 97th |
| 10 | 26 | 29 | 35 | 41 | 44 |
| 11 | 34 | 37 | 45 | 53 | 56 |
| 12 | 43 | 48 | 58 | 68 | 73 |
| 13 | 54 | 61 | 73 | 85 | 92 |
| 14 | 69 | 77 | 93 | 109 | 117 |
| 15 | 87 | 97 | 117 | 137 | 147 |
| 16 | 109 | 121 | 146 | 171 | 183 |
| 17 | 135 | 150 | 181 | 212 | 227 |
| 18 | 166 | 185 | 223 | 261 | 280 |
| 19 | 204 | 227 | 273 | 319 | 342 |
| 20 | 247 | 275 | 331 | 387 | 415 |
| 21 | 298 | 331 | 399 | 467 | 500 |
| 22 | 357 | 397 | 478 | 559 | 599 |
| 23 | 424 | 472 | 568 | 664 | 712 |
| 24 | 500 | 556 | 670 | 784 | 840 |
| 25 | 586 | 652 | 785 | 918 | 984 |
| 26 | 681 | 758 | 913 | 1068 | 1145 |
| 27 | 787 | 876 | 1055 | 1234 | 1323 |
| 28 | 903 | 1005 | 1210 | 1415 | 1517 |
| 29 | 1029 | 1145 | 1379 | 1613 | 1729 |
| 30 | 1163 | 1294 | 1559 | 1824 | 1955 |
| 31 | 1306 | 1454 | 1751 | 2048 | 2196 |
| 32 | 1457 | 1621 | 1953 | 2285 | 2449 |
| 33 | 1613 | 1795 | 2162 | 2529 | 2711 |
| 34 | 1773 | 1973 | 2377 | 2781 | 2981 |
| 35 | 1936 | 2154 | 2595 | 3026 | 3254 |
| 36 | 2098 | 2335 | 2813 | 3291 | 3528 |
| 37 | 2259 | 2514 | 3028 | 3542 | 3797 |
| 38 | 2414 | 2687 | 3236 | 3785 | 4058 |
| 39 | 2563 | 2852 | 3435 | 4018 | 4307 |
| 40 | 2700 | 3004 | 3619 | 4234 | 4538 |
| 41 | 2825 | 3144 | 3787 | 4430 | 4749 |
| 42 | 2935 | 3266 | 3934 | 4602 | 4933 |

Adapted with permission from Hadlock, 1991.

جدول ۴ - III. صدک‌های گرد شده وزن هنگام تولد برای دوقلوهای دارای جفت دی‌کوریونی

| Smoothed Birth Weight Percentiles | | | | | |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|
| GA (wk) | 5th | 10th | 50th | 90th | 95th |
| 23 | 477 | 513 | 632 | 757 | 801 |
| 24 | 538 | 578 | 712 | 853 | 903 |
| 25 | 606 | 652 | 803 | 962 | 1018 |
| 26 | 684 | 735 | 906 | 1085 | 1148 |
| 27 | 771 | 829 | 1021 | 1223 | 1294 |
| 28 | 870 | 935 | 1152 | 1379 | 1459 |
| 29 | 980 | 1054 | 1298 | 1554 | 1645 |
| 30 | 1102 | 1186 | 1460 | 1748 | 1850 |
| 31 | 1235 | 1328 | 1635 | 1958 | 2072 |
| 32 | 1374 | 1477 | 1819 | 2179 | 2306 |
| 33 | 1515 | 1630 | 2007 | 2403 | 2543 |
| 34 | 1653 | 1778 | 2190 | 2622 | 2775 |
| 35 | 1781 | 1916 | 2359 | 2825 | 2989 |
| 36 | 1892 | 2035 | 2506 | 3001 | 3176 |
| 37 | 1989 | 2139 | 2634 | 3155 | 3339 |
| 38 | 2079 | 2236 | 2753 | 3297 | 3489 |
| 39 | 2167 | 2331 | 2870 | 3437 | 3637 |
| 40 | 2258 | 2428 | 2990 | 3581 | 3790 |
| 41 | 2352 | 2530 | 3115 | 3731 | 3948 |

GA = gestational age.

Reproduced with permission from Ananth, 1998.

جدول ۵ - III. صدک‌های گرد شده وزن هنگام تولد برای دوقلوهای دارای جفت تک‌کوریونی

| Smoothed Birth Weight Percentiles | | | | | |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|
| GA (wk) | 5th | 10th | 50th | 90th | 95th |
| 23 | 392 | 431 | 533 | 648 | 683 |
| 24 | 456 | 501 | 620 | 753 | 794 |
| 25 | 530 | 582 | 720 | 875 | 922 |
| 26 | 615 | 676 | 836 | 1017 | 1072 |
| 27 | 713 | 784 | 970 | 1178 | 1242 |
| 28 | 823 | 904 | 1119 | 1360 | 1433 |
| 29 | 944 | 1037 | 1282 | 1559 | 1643 |
| 30 | 1072 | 1178 | 1457 | 1771 | 1867 |
| 31 | 1204 | 1323 | 1637 | 1990 | 2097 |
| 32 | 1335 | 1467 | 1814 | 2205 | 2325 |
| 33 | 1457 | 1601 | 1980 | 2407 | 2537 |
| 34 | 1562 | 1716 | 2123 | 2580 | 2720 |
| 35 | 1646 | 1808 | 2237 | 2719 | 2866 |
| 36 | 1728 | 1899 | 2349 | 2855 | 3009 |
| 37 | 1831 | 2012 | 2489 | 3025 | 3189 |
| 38 | 1957 | 2150 | 2660 | 3233 | 3408 |
| 39 | 2100 | 2307 | 2854 | 3469 | 3657 |
| 40 | 2255 | 2478 | 3065 | 3726 | 3927 |
| 41 | 2422 | 2661 | 3292 | 4001 | 4217 |

Reproduced with permission from Ananth, 1998.

جدول ۶ - III. مقادیر دور قفسه سینه جنین (برحسب سانتی متر) مربوط به سن بارداری

| Gestational Age (wk) | Predictive Percentiles | | | | | | | | | |
|----------------------|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | No. | 2.5 | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 | 97.5 |
| 16 | 6 | 5.9 | 6.4 | 7.0 | 8.0 | 9.1 | 10.3 | 11.3 | 11.9 | 12.4 |
| 17 | 22 | 6.8 | 7.3 | 7.9 | 8.9 | 10.0 | 11.2 | 12.2 | 12.8 | 13.3 |
| 18 | 31 | 7.7 | 8.2 | 8.8 | 9.8 | 11.0 | 12.1 | 13.1 | 13.7 | 14.2 |
| 19 | 21 | 8.6 | 9.1 | 9.7 | 10.7 | 11.9 | 13.0 | 14.0 | 14.6 | 15.1 |
| 20 | 20 | 9.6 | 10.0 | 10.6 | 11.7 | 12.8 | 13.9 | 15.0 | 15.5 | 16.0 |
| 21 | 30 | 10.4 | 11.0 | 11.6 | 12.6 | 13.7 | 14.8 | 15.8 | 16.4 | 16.9 |
| 22 | 18 | 11.3 | 11.9 | 12.5 | 13.5 | 14.6 | 15.7 | 16.7 | 17.3 | 17.8 |
| 23 | 21 | 12.2 | 12.8 | 13.4 | 14.4 | 15.5 | 16.6 | 17.6 | 18.2 | 18.8 |
| 24 | 27 | 13.2 | 13.7 | 14.3 | 15.3 | 16.4 | 17.5 | 18.5 | 19.1 | 19.7 |
| 25 | 20 | 14.1 | 14.6 | 15.2 | 16.2 | 17.3 | 18.4 | 19.4 | 20.0 | 20.6 |
| 26 | 25 | 15.0 | 15.5 | 16.1 | 17.1 | 18.2 | 19.3 | 20.3 | 21.0 | 21.5 |
| 27 | 24 | 15.9 | 16.4 | 17.0 | 18.0 | 19.1 | 20.2 | 21.3 | 21.9 | 22.4 |
| 28 | 24 | 16.8 | 17.3 | 17.9 | 18.9 | 20.0 | 21.2 | 22.2 | 22.8 | 23.3 |
| 29 | 24 | 17.7 | 18.2 | 18.8 | 19.8 | 21.0 | 22.1 | 23.1 | 23.7 | 24.2 |
| 30 | 27 | 18.6 | 19.1 | 19.7 | 20.7 | 21.9 | 23.0 | 24.0 | 24.6 | 25.1 |
| 31 | 24 | 19.5 | 20.0 | 20.6 | 21.6 | 22.8 | 23.9 | 24.9 | 25.5 | 26.0 |
| 32 | 28 | 20.4 | 20.9 | 21.5 | 22.6 | 23.7 | 24.8 | 25.8 | 26.4 | 26.9 |
| 33 | 27 | 21.3 | 21.8 | 22.5 | 23.5 | 24.6 | 25.7 | 26.7 | 27.3 | 27.8 |
| 34 | 25 | 22.2 | 22.8 | 23.4 | 24.4 | 25.5 | 26.6 | 27.6 | 28.2 | 28.7 |
| 35 | 20 | 23.1 | 23.7 | 24.3 | 25.3 | 26.4 | 27.5 | 28.5 | 29.1 | 29.6 |
| 36 | 23 | 24.0 | 24.6 | 25.2 | 26.2 | 27.3 | 28.4 | 29.4 | 30.0 | 30.6 |
| 37 | 22 | 24.8 | 25.5 | 26.1 | 27.1 | 28.2 | 29.3 | 30.3 | 30.9 | 31.5 |
| 38 | 21 | 25.9 | 26.4 | 27.0 | 28.0 | 29.1 | 30.2 | 31.2 | 31.9 | 32.4 |
| 39 | 7 | 26.8 | 27.3 | 27.9 | 28.9 | 30.0 | 31.1 | 32.2 | 32.8 | 33.3 |
| 40 | 6 | 27.7 | 28.2 | 28.8 | 29.8 | 30.9 | 32.1 | 33.1 | 33.7 | 34.2 |

Reproduced with permission from Chitkara, 1987.



@khu_medical

جدول ۷ - III. طول استخوان‌های بلند جنینی (برحسب سانتی‌متر) مربوط به سن بارداری

| Week | Humerus Percentile | | | Ulna Percentile | | | Radius Percentile | | | Femur Percentile | | | Tibia Percentile | | | Fibula Percentile | | |
|------|--------------------|----|----|-----------------|----|----|-------------------|----|----|------------------|----|----|------------------|----|----|-------------------|----|----|
| | 5 | 50 | 95 | 5 | 50 | 95 | 5 | 15 | 95 | 5 | 50 | 95 | 5 | 50 | 95 | 5 | 50 | 95 |
| 15 | 11 | 18 | 26 | 10 | 16 | 22 | 12 | 15 | 19 | 11 | 19 | 26 | 5 | 16 | 27 | 10 | 14 | 18 |
| 16 | 12 | 21 | 25 | 8 | 19 | 24 | 9 | 18 | 21 | 13 | 22 | 24 | 7 | 19 | 25 | 6 | 17 | 22 |
| 17 | 19 | 24 | 29 | 11 | 21 | 32 | 11 | 20 | 29 | 20 | 25 | 29 | 15 | 22 | 29 | 7 | 19 | 31 |
| 18 | 18 | 27 | 30 | 13 | 24 | 30 | 14 | 22 | 26 | 19 | 28 | 31 | 14 | 24 | 29 | 10 | 22 | 28 |
| 19 | 22 | 29 | 36 | 20 | 26 | 32 | 20 | 24 | 29 | 23 | 31 | 38 | 19 | 27 | 35 | 18 | 24 | 30 |
| 20 | 23 | 32 | 36 | 21 | 29 | 32 | 21 | 27 | 28 | 22 | 33 | 39 | 19 | 29 | 35 | 18 | 27 | 30 |
| 21 | 28 | 34 | 40 | 25 | 31 | 36 | 25 | 29 | 32 | 27 | 36 | 45 | 24 | 32 | 39 | 24 | 29 | 34 |
| 22 | 28 | 36 | 40 | 24 | 33 | 37 | 24 | 31 | 34 | 29 | 39 | 44 | 25 | 34 | 39 | 21 | 31 | 37 |
| 23 | 32 | 38 | 45 | 27 | 35 | 43 | 26 | 32 | 39 | 35 | 41 | 48 | 30 | 36 | 43 | 23 | 33 | 44 |
| 24 | 31 | 41 | 46 | 29 | 37 | 41 | 27 | 34 | 38 | 34 | 44 | 49 | 28 | 39 | 45 | 26 | 35 | 41 |
| 25 | 35 | 43 | 51 | 34 | 39 | 44 | 31 | 36 | 40 | 38 | 46 | 54 | 31 | 41 | 50 | 33 | 37 | 42 |
| 26 | 36 | 45 | 49 | 34 | 41 | 44 | 30 | 37 | 41 | 39 | 49 | 53 | 33 | 43 | 49 | 32 | 39 | 43 |
| 27 | 42 | 46 | 51 | 37 | 43 | 48 | 33 | 39 | 45 | 45 | 51 | 57 | 39 | 45 | 51 | 35 | 41 | 47 |
| 28 | 41 | 48 | 52 | 37 | 44 | 48 | 33 | 40 | 45 | 45 | 53 | 57 | 38 | 47 | 52 | 36 | 43 | 47 |
| 29 | 44 | 50 | 56 | 40 | 46 | 51 | 36 | 42 | 47 | 49 | 56 | 62 | 40 | 49 | 57 | 40 | 45 | 50 |
| 30 | 44 | 52 | 56 | 38 | 47 | 54 | 34 | 43 | 49 | 49 | 58 | 62 | 41 | 51 | 56 | 38 | 47 | 52 |
| 31 | 47 | 53 | 59 | 39 | 49 | 59 | 34 | 44 | 53 | 53 | 60 | 67 | 46 | 52 | 58 | 40 | 48 | 57 |
| 32 | 47 | 55 | 59 | 40 | 50 | 58 | 37 | 45 | 51 | 53 | 62 | 67 | 46 | 54 | 59 | 40 | 50 | 56 |
| 33 | 5 | 56 | 62 | 43 | 52 | 60 | 41 | 46 | 51 | 56 | 64 | 71 | 49 | 56 | 62 | 43 | 51 | 59 |
| 34 | 50 | 57 | 62 | 44 | 53 | 59 | 39 | 47 | 53 | 57 | 65 | 70 | 47 | 57 | 64 | 46 | 52 | 56 |
| 35 | 52 | 58 | 65 | 47 | 54 | 61 | 38 | 48 | 57 | 61 | 67 | 73 | 48 | 59 | 69 | 51 | 54 | 57 |
| 36 | 53 | 60 | 63 | 47 | 55 | 61 | 41 | 48 | 54 | 61 | 69 | 74 | 49 | 60 | 68 | 51 | 55 | 56 |
| 37 | 57 | 61 | 64 | 49 | 56 | 62 | 45 | 49 | 53 | 64 | 71 | 77 | 52 | 61 | 71 | 55 | 56 | 58 |
| 38 | 55 | 61 | 66 | 48 | 57 | 63 | 45 | 49 | 53 | 62 | 72 | 79 | 54 | 62 | 69 | 54 | 57 | 59 |
| 39 | 56 | 62 | 69 | 49 | 57 | 66 | 46 | 50 | 54 | 64 | 74 | 83 | 58 | 64 | 69 | 55 | 58 | 62 |
| 40 | 56 | 63 | 69 | 50 | 58 | 65 | 46 | 50 | 54 | 66 | 75 | 81 | 58 | 65 | 69 | 54 | 59 | 62 |

Reproduced with permission from Jeanty, 1983.



@khu_medical

جدول ۸ - III. پارامترهای چشمی مربوط به سن بارداری

| Age (wk) | Binocular Distance (mm) | | | Interocular Distance (mm) | | | Ocular Diameter (mm) | | |
|----------|-------------------------|------|------|---------------------------|------|------|----------------------|------|------|
| | 5th | 50th | 95th | 5th | 50th | 95th | 5th | 50th | 95th |
| 15 | 15 | 22 | 30 | 6 | 10 | 14 | 4 | 6 | 9 |
| 16 | 17 | 25 | 32 | 6 | 10 | 15 | 5 | 7 | 9 |
| 17 | 19 | 27 | 34 | 6 | 11 | 15 | 5 | 8 | 10 |
| 18 | 22 | 29 | 37 | 7 | 11 | 16 | 6 | 9 | 11 |
| 19 | 24 | 31 | 39 | 7 | 12 | 16 | 7 | 9 | 12 |
| 20 | 26 | 33 | 41 | 8 | 12 | 17 | 8 | 10 | 13 |
| 21 | 28 | 35 | 43 | 8 | 13 | 17 | 8 | 11 | 13 |
| 22 | 30 | 37 | 44 | 9 | 13 | 18 | 9 | 12 | 14 |
| 23 | 31 | 39 | 46 | 9 | 14 | 18 | 10 | 12 | 15 |
| 24 | 33 | 41 | 48 | 10 | 14 | 19 | 10 | 13 | 15 |
| 25 | 35 | 42 | 50 | 10 | 15 | 19 | 11 | 13 | 16 |
| 26 | 36 | 44 | 51 | 11 | 15 | 20 | 12 | 14 | 16 |
| 27 | 38 | 45 | 53 | 11 | 16 | 20 | 12 | 14 | 17 |
| 28 | 39 | 47 | 54 | 12 | 16 | 21 | 13 | 15 | 17 |
| 29 | 41 | 48 | 56 | 12 | 17 | 21 | 13 | 15 | 18 |
| 30 | 42 | 50 | 57 | 13 | 17 | 22 | 14 | 16 | 18 |
| 31 | 43 | 51 | 58 | 13 | 18 | 22 | 14 | 16 | 19 |
| 32 | 45 | 52 | 60 | 14 | 18 | 23 | 14 | 17 | 19 |
| 33 | 46 | 53 | 61 | 14 | 19 | 23 | 15 | 17 | 19 |
| 34 | 47 | 54 | 62 | 15 | 19 | 24 | 15 | 17 | 20 |
| 35 | 48 | 55 | 63 | 15 | 20 | 24 | 15 | 18 | 20 |
| 36 | 49 | 56 | 64 | 16 | 20 | 25 | 16 | 18 | 20 |
| 37 | 50 | 57 | 65 | 16 | 21 | 25 | 1 | 18 | 21 |
| 38 | 50 | 58 | 65 | 17 | 21 | 26 | 16 | 18 | 21 |
| 39 | 51 | 59 | 66 | 17 | 22 | 26 | 16 | 19 | 21 |
| 40 | 52 | 59 | 67 | 18 | 22 | 26 | 16 | 19 | 21 |

Adapted with permission from Romero R, 1988.



@khu_medical

جدول ۹ - III. مقادیر قطر عرضی مخچه مربوط به سن بارداری

| Gestational Age (wk) | Cerebellum Diameter (mm) | | | | |
|----------------------|--------------------------|------|------|----|----|
| | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 |
| 15 | 10 | 12 | 14 | 15 | 16 |
| 16 | 14 | 16 | 16 | 16 | 17 |
| 17 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 |
| 18 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 |
| 19 | 18 | 18 | 19 | 19 | 22 |
| 20 | 18 | 19 | 19 | 20 | 22 |
| 21 | 19 | 20 | 22 | 23 | 24 |
| 22 | 21 | 23 | 23 | 24 | 24 |
| 23 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
| 24 | 22 | 24 | 25 | 27 | 28 |
| 25 | 23 | 21.5 | 28 | 28 | 29 |
| 26 | 25 | 28 | 29 | 30 | 32 |
| 27 | 26 | 28.5 | 30 | 31 | 32 |
| 28 | 27 | 30 | 31 | 32 | 34 |
| 29 | 29 | 32 | 34 | 36 | 38 |
| 30 | 31 | 32 | 35 | 37 | 40 |
| 31 | 32 | 35 | 38 | 39 | 43 |
| 32 | 33 | 36 | 38 | 40 | 42 |
| 33 | 32 | 36 | 40 | 43 | 44 |
| 34 | 33 | 38 | 40 | 41 | 44 |
| 35 | 31 | 37 | 40.5 | 43 | 47 |
| 36 | 36 | 29 | 43 | 52 | 55 |
| 37 | 37 | 37 | 45 | 52 | 55 |
| 38 | 40 | 40 | 48.5 | 52 | 55 |
| 39 | 52 | 52 | 52 | 55 | 55 |

Adapted with permission from Goldstein, 1987.



@khu_medical

جدول ۱۰ - III. مقادیر مرجع مربوط به شاخص‌های داپلری شریان نافی

| GA (wk) | Percentiles | | | | | |
|---------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| | 5th | | 50th | | 95th | |
| | Resistive Index | Systolic/Diastolic Ratio | Resistive Index | Systolic/Diastolic Ratio | Resistive Index | Systolic/Diastolic Ratio |
| 16 | 0.70 | 3.39 | 0.80 | 5.12 | 0.90 | 10.50 |
| 17 | 0.69 | 3.27 | 0.79 | 4.86 | 0.89 | 9.46 |
| 18 | 0.68 | 3.16 | 0.78 | 4.63 | 0.88 | 8.61 |
| 19 | 0.67 | 3.06 | 0.77 | 4.41 | 0.87 | 7.90 |
| 20 | 0.66 | 2.97 | 0.76 | 4.22 | 0.86 | 7.30 |
| 21 | 0.65 | 2.88 | 0.75 | 4.04 | 0.85 | 6.78 |
| 22 | 0.64 | 2.79 | 0.74 | 3.88 | 0.84 | 6.33 |
| 23 | 0.63 | 2.71 | 0.73 | 3.73 | 0.83 | 5.94 |
| 24 | 0.62 | 2.64 | 0.72 | 3.59 | 0.82 | 5.59 |
| 25 | 0.61 | 2.57 | 0.71 | 3.46 | 0.81 | 5.28 |
| 26 | 0.60 | 2.50 | 0.70 | 3.34 | 0.80 | 5.01 |
| 27 | 0.59 | 2.44 | 0.69 | 3.22 | 0.79 | 4.76 |
| 28 | 0.58 | 2.38 | 0.68 | 3.12 | 0.78 | 4.53 |
| 29 | 0.57 | 2.32 | 0.67 | 3.02 | 0.77 | 4.33 |
| 30 | 0.56 | 2.26 | 0.66 | 2.93 | 0.76 | 4.14 |
| 31 | 0.55 | 2.21 | 0.65 | 2.84 | 0.75 | 3.97 |
| 32 | 0.54 | 2.16 | 0.64 | 2.76 | 0.74 | 3.81 |
| 33 | 0.53 | 2.11 | 0.63 | 2.68 | 0.73 | 3.66 |
| 34 | 0.52 | 2.07 | 0.62 | 2.61 | 0.72 | 3.53 |
| 35 | 0.51 | 2.03 | 0.61 | 2.54 | 0.71 | 3.40 |
| 36 | 0.50 | 1.98 | 0.60 | 2.47 | 0.70 | 3.29 |
| 37 | 0.49 | 1.94 | 0.59 | 2.41 | 0.69 | 3.18 |
| 38 | 0.47 | 1.90 | 0.57 | 2.35 | 0.67 | 3.08 |
| 39 | 0.46 | 1.87 | 0.56 | 2.30 | 0.66 | 2.98 |
| 40 | 0.45 | 1.83 | 0.55 | 2.24 | 0.65 | 2.89 |
| 41 | 0.44 | 1.80 | 0.54 | 2.19 | 0.64 | 2.81 |
| 42 | 0.43 | 1.76 | 0.53 | 2.14 | 0.63 | 2.73 |

GA = gestational age.

Adapted with permission from Kofnas AD, 1992.

منابع ضمیمه

- Beguin Y, Lipscei G, Thourmsin H, et al: Blunted erythropoietin production and decreased erythropoiesis in early pregnancy. *Blood* 78(1):89, 1991
- Belo L, Caslake M, Gaffney D, et al: Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 162:425, 2002
- Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, et al: Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 123:46, 2005
- Bianco I, Mastropietro F, D'Asen C, et al: Serum levels of erythropoietin and soluble transferrin receptor during pregnancy in non-β-thalassemic and β-thalassemic women. *Haematologica* 85:902, 2000
- Borghesi CB, Esposti DD, Immordino V, et al: Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 183:140, 2000
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): Appendices. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, p A-1
- Burlingame J, Hyeong JA, Tang WHW: Changes in cardiovascular biomarkers throughout pregnancy and the remote postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 208:S97, 2013
- Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, et al: Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 180:60, 1999
- Álvarez SI, Castañón SG, Ruata MLC, et al: Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *J Trace Elem Med Biol* 21(S1):49, 2007
- Ananth CV, Vintzileos, Shen-Schwarz S, et al: Standards of birth weight in twin gestations. *Obstet Gynecol* 91:917, 1998
- Ardawi MSM, Nasrat HAN, BA'Aqueel HS: Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 137:402, 1997
- Aslam N, Ong C, Woelfer B, et al: Serum CA 125 at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *BJOG* 107(5): 689, 2000
- Aziz Karim S, Khurshid M, Rizvi JH, et al: Platelets and leucocyte counts in pregnancy. *J Pak Med Assoc* 42:86, 1992
- Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, et al: Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 102 pregnant women and 102 matched controls. *Hepatology* 23:1030, 1996
- Balloch AJ, Cauchi MN: Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab Haematol* 15:7, 1993

نمایه

| | | |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| فئوکروموسیتوم، ۳۶۴ | سندرم اهلرز-داملوس، ۳۹۶ | آرتریت روماتوئید، ۳۸۸ |
| اختلالات کبد، ۲۴۹ | سندرم مارفان، ۳۹۶ | بارداری و آرتریت روماتوئید، ۳۹۰ |
| کلستانز داخل کبدی حاملگی، ۲۵۱ | اختلالات پانکراس، ۲۷۱ | درمان، ۳۸۹ |
| اختلالات کیسه صفرا، ۲۶۹ | پانکراتیت، ۲۷۱ | آسم، ۱۴۳ |
| کوله‌لیتاز و کوله‌سیستیت، ۲۶۹ | پیوند پانکراس، ۲۷۳ | اثر بارداری بر روی آسم، ۱۴۴ |
| اختلالات نورولوژیک | اختلالات پلاکتی، ۲۹۶ | پاتوفیزیولوژی، ۱۴۳ |
| سردرد، ۴۰۳ | اختلالات انعقادی ارثی، ۳۰۲ | سیر بالینی، ۱۴۳ |
| اختلالات هموفیلی | پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی، ۲۹۷ | آسیب‌های حرارتی، ۶۲ |
| بیماری فون ویلبراند، ۳۰۳ | ترومبوسیتوپنی‌های ارثی، ۲۹۶ | سوختگی و آسیب الکتریکی، ۶۲ |
| ترومبوفیلی‌ها، ۳۰۶ | ترومبوسیتوز، ۲۹۹ | آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید، ۳۸۳ |
| ادم حاد ریه، ۴۱ | میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک، ۲۹۹ | آنفلوانزا |
| ادم غیرکاردیوژنیک ناشی از افزایش | اختلالات تیروئید، ۳۴۴ | درمان، ۴۸۷ |
| تغذیه، ۴۱ | بیماری‌های تیروئید، ۳۴۴ | آنمی‌ها، ۲۷ |
| ادم میدروستاتیک و دیورتیک، ۴۱ | بیماری دیولر تیروئید، ۱۶۰ | آنمی فقر آهن، ۱۱۱ |
| اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)، ۳۹۲ | تیروئیدیت پس از زایمان، ۳۵۸ | آنمی مگالوبلاستیک، ۲۸۱ |
| اصلاح بیماری‌های قلبی به وسیله جراحی، ۹۵ | خودایمنی و بیماری‌های تیروئید، ۳۴۵ | آنمی ناشی از بیماری‌های مزمن، ۲۸۰ |
| ایمونولوژی مادر و جنین، ۴۸۰ | کمبود ید، ۳۵۷ | آنمی ناشی از خونریزی حاد، ۲۸۰ |
| ایمونولوژی جنین و نوزاد، ۴۸۱ | هیپرتیروئیدیسم، ۳۴۶ | اثرات آنمی بر روی پیامد بارداری، ۲۷۸ |
| تغییرات ایمونولوژیک ناشی از بارداری، ۴۸۰ | هیپوتیروئیدیسم، ۳۵۲ | اثر بارداری بر روی آسم |
| بارداری پس از پیوند | هیپوتیروئیدیسم بدون علامت، ۳۵۴ | ارزیابی بالینی، ۱۴۶ |
| پیامدهای بارداری، ۲۱۰ | اختلالات دستگاه گوارش فوقانی، ۲۲۷ | پیامدهای بارداری، ۱۴۵ |
| بارداری پس از پیوند کلیه، ۲۱۰ | استفراغ شدید بارداری، ۲۲۷ | درمان آسم حاد، ۱۴۸ |
| بارداری و چاقی | اختلالات روانپزشکی | درمان آسم مزمن، ۱۴۷ |
| موربیدیت مادر، ۷۲ | اختلالات خلق، ۴۳۰ | زایمان و وضع حمل، ۱۴۹ |
| باکتریوری بدون علامت | ارزیابی پری‌ناتال و غربالگری، ۴۲۹ | اثر کوآرکتاسیون آئورت بر روی بارداری |
| درمان، ۲۰۴ | سازگاری با بارداری، ۴۲۸ | آنوریکسم‌های حلقه ویلیس، ۱۱۸ |
| بدخیمی‌های سلول لنفوبلاستیک | نتایج بارداری، ۴۳۰ | احیای قلبی-ریوی، ۶۳ |
| بیماری هوچکین، ۴۷۱ | نفاس، ۴۲۸ | احیای قلبی-ریوی |
| لنفوم غیرهوچکین، ۴۷۱ | اختلالات غده آدرنال، ۳۶۳ | مرگ مغزی مادر، ۶۴ |
| | | اختلالات ارثی بافت همبند، ۳۹۵ |

- لوکمی ها، ۴۷۲
 برخورد با بیماری
 واکسیناسیون، ۴۸۶
 پروتئین حاد، ۱۴۹
 بیماری ایسکیمیک قلب، ۱۱۸
 بیماری فون ویلبراند
 باتوژنز، ۳۰۳
 تظاهرات بالینی، ۳۰۴
 وراثت، ۳۰۴
 بیماری قلبی مادرزادی، ۱۰۲
 بیماری مزمن کلیه، ۲۱۵
 بارداری و بیماری مزمن کلیه، ۲۱۶
 بیماری های آئورت، ۱۱۶
 دیسکسیون آئورت، ۱۱۶
 سندرم مارفان، ۱۱۶
 کوآرکتاسیون آئورت، ۱۱۷
 بیماری های بافت همبند با واسطه ایمنی، ۳۷۵
 بیماری های پاراتیروئید، ۳۶۰
 هیپوپاراتیروئیدیسم، ۳۶۱
 بیماری های تیروئید، ۳۶۲
 تنگی آئورت، ۱۰۰
 تنگی دریچه ریوی، ۱۰۱
 تنگی میترال، ۹۷
 نارسایی آئورت، ۱۰۱
 نارسایی میترال، ۹۹
 بیماری های سیانوتیک قلب
 ترالوژی فالو، ۱۰۳
 بیماری های مادرزادی قلب
 بیماری های سیانوتیک قلب، ۱۰۳
 سندرم آیزن مینگر، ۱۰۴
 مجرای شریانی باز، ۱۰۳
 بیماری های هیپوفیز، ۳۶۸
 آکرومگالی، ۳۶۹
 پرولاکتینوما، ۳۶۸
 دیابت بی مزه، ۳۶۹
 سندرم شیهان، ۳۷۰
 هیپوفیزیت لنفوسیتیک، ۳۷۰
 پاپیلوما ویروس انسانی، ۵۳۲
 درمان کوندیلوما اکومیناتا، ۵۳۲
 عفونت مادرزادی، ۵۳۳
- پاتوفیزیولوژی، ۱۶۸
 پاروویروس
 پیشگیری، ۴۹۳
 پنومونی، ۱۴۹
 پنومونی آنفلوآنزایی، ۱۵۳
 پنومونی انگلی و قارچی، ۱۵۴
 پنومونی واریسلایی، ۱۵۴
 پنومونی های باکتریایی، ۱۵۰
 پنومونی آنفلوآنزایی
 درمان، ۱۵۳
 پنومونی انگلی و قارچ
 پنومونی ناشی از پنوموسیستیس، ۱۵۴
 پنومونی های باکتریایی
 پیامد بارداری، ۱۵۲
 پیشگیری، ۱۵۲
 تشخیص، ۱۵۰
 درمان، ۱۵۱
 نرخ بروز و علل، ۱۵۰
 پیامد بارداری
 پنومونی، ۱۶۰
 تئیرات بر روی جنین
 اختلال در رشد جنین، ۳۱۷
 مالفورماسیون ها، ۳۱۶
 مرگ توجیه نشده جنین، ۳۱۸
 وضع حمل پیش از موعد، ۳۱۵
 تروما، ۵۴
 ترومای نافذ، ۵۹
 ترومبوز وریدهای عمقی، ۱۷۸
 یافته های بالینی، ۱۷۸
 ترومبوز یافته های عمقی
 تشخیص، ۱۷۹
 ترومبوفیلی ها، ۱۶۹
 آنتی بادی های آنتی فسفولیپید، ۱۷۴
 ترومبوفیلی ها و عوارض بارداری، ۱۷۴
 سایر جهش های مسبب ترومبوفیلی، ۱۷۳
 کمبود آنتی ترومبین، ۱۷۰
 کمبود پروتئین C، ۱۷۱
 کمبود پروتئین S، ۱۷۱
 هیپرهموسیستئینمی، ۱۷۳
 تشخیص
- سونوگرافی توأم با کمپرسیون، ۱۷۹
 تشخیص بیماری های قلبی، ۸۸
 طبقه بندی بالینی بیماری های قلبی، ۹۰
 مطالعات تشخیصی، ۸۸
 تشخیص دیابت در دوران بارداری
 دیابت بارداری، ۳۲۸
 تشعشع یونیزان
 آثار قطعی، ۲۳
 دوزسنجی اشعه X، ۲۵
 دوز مؤثر نسبی، ۲۳
 تصویربرداری، ۲۲
 تعاریف، ۶۹
 تغییرات دستگاه اداری در دوران بارداری، ۲۰۰
 تکنیک های تشخیصی
 اندوسکوپی، ۲۲۵
 تکنیک های تصویربرداری
 تشعشع یونیزان، ۲۳
 تنگی آئورت
 درمان، ۱۰۱
 تنگی میترال، ۱۰۱
 پیامدهای بارداری، ۹۸
 درمان، ۹۹
 تیروئیدیت پس از زایمان
 تظاهرات بالینی، ۳۵۹
 جراحی در دوران بارداری
 جراحی لاپاروسکوپی، ۱۸
 داروها و جراحی ها، ۱۷
 درمان چاقی، ۷۲
 درمان در دوران بارداری
 درمان دارویی، ۳۸۱
 دیابت پیش از بارداری، ۳۱۴
 تأثیرات بر روی جنین، ۳۱۵
 سارکوئیدوز، ۱۵۸
 پاتوفیزیولوژی، ۱۵۹
 پیامد بارداری، ۱۶۱
 درمان، ۱۶۱
 سارکوئیدوز و بارداری، ۱۵۹
 فیبروز کیستیک، ۱۵۹
 مراقبت پره ناتال، ۱۶۰
 مشاوره پیش از بارداری، ۱۶۰

https://t.me/Khu_medical

| | | |
|---|--|---------------------------------------|
| سازمان دهی مراقبت‌های ویژه، ۳۸ | (HIV)، ۵۳۶ | سازمان دهی مراقبت‌های ویژه |
| مسمومیت با منوکسیدکربن، ۱۶۲ | عفونت دستگاه ادراری | مراقبت‌های ویژه مامایی، ۳۹ |
| بارداری و مسمومیت با منوکسیدکربن، ۱۶۲ | پیلونفریت حاد، ۲۰۵ | سایر تومورها، ۴۷۵ |
| درمان، ۱۶۳ | سیستیت و اورتریت، ۲۰۴ | سر درد |
| مشاوره پیش از بارداری | عفونت‌های باکتریایی، ۴۹۶ | سر درد تنشی، ۴۰۳ |
| غربالگری، ۱۶۰ | استرپتوکوک گروه A، ۴۹۶ | سر درد میگرنی، ۴۰۳ |
| ملاحظات عمومی | استرپتوکوک گروه B (GBS)، ۴۹۷ | سل، ۱۵۵ |
| تکنیک‌های تشخیصی، ۲۲۵ | لیستریوز، ۵۰۲ | درمان، ۱۵۶ |
| حمایت تغذیه‌ای، ۲۲۶ | عفونت‌های دستگاه ادراری، ۲۰۲ | سل نوزادی، ۱۵۸ |
| لاپاروتومی و لاپاروسکوپی، ۲۲۶ | باکتریوری بدون علامت، ۲۰۳، ۲۰۲ | سل و بارداری، ۱۵۶ |
| ملاحظات فیزیولوژیک در دوران بارداری، ۸۶ | سوش‌های اشریشیاکولی، ۲۰۲ | سل و بارداری |
| ملاحظات کلی، ۲۲۵ | عفونت‌های کلامیدیایی، ۵۲۵ | تشخیص، ۱۵۷ |
| ملانوم بدخیم، ۴۷۳ | غربالگری و درمان، ۵۲۵ | درمان، ۱۵۷ |
| موربیدیت و مرگومیر ناشی از چاقی، ۷۱ | عفونت‌های تنفسی، ۴۸۱ | سندرم دیسترس تنفسی، ۴۳ |
| مکروآثریوپن، ۳۰۰ | عفونت‌های تنفسی، ۴۸۱ | سیر بالینی، ۴۴ |
| درمان، ۳۰۰ | انتروویروس‌ها، ۴۹۱ | فشار انتهای بازدمی مثبت، ۴۶ |
| نئوپلازی‌های دستگاه تولید مثل، ۴۵۵ | پاروویروس، ۴۹۱ | مایعات داخل وریدی، ۴۷ |
| نفاس | درمان، ۴۸۶ | سندرم سپسیس، ۴۷ |
| تنگ خلقی مادران، ۴۲۸ | سیتومگالوویروس، ۴۸۱ | اتیوپاتوزنر، ۴۸ |
| نقایص دیواره‌ای | ویروس اوریون، ۴۸۸ | درمان، ۵۰ |
| نقایص دیواره بین دهلیزی، ۱۰۲ | ویروس سرخچه، ۴۸۹ | سندرم‌های واسکولیت، ۳۹۳ |
| نقایص دیواره‌ای | ویروس سرخک، ۴۸۸ | آرتریت تاکایاسو، ۳۹۴ |
| نقایص دیواره بین بطنی، ۱۰۲ | ویروس واریسلا-زوستر (VZV)، ۴۸۴ | پلی آرتریت ندوزا، ۳۹۳ |
| نقایص دیواره دهلیزی-بطنی، ۱۰۳ | ویروس‌های تنفسی، ۴۹۰ | سایر واسکولیت‌ها، ۳۹۵ |
| نقایص دیواره بین دهلیزی | هانتاویروس، ۴۹۱ | گرانولوماتوز به همراه پلی آنژیت، ۳۹۴ |
| آمبولی پارادوکسیکال، ۱۰۲ | غربالگری و درمان | سنگ کلیه، ۲۰۸ |
| واژینیت، ۵۳۳ | لنفوگرانولوم و نروم، ۵۲۷ | سنگ کلیه در دوران بارداری، ۲۰۹ |
| واژینوز باکتریال، ۵۳۳ | فیزیولوژی مادر و تغییر مقادیر آزمایشگاهی، ۱۷ | سیفیلیس، ۵۱۷ |
| ویروس هرپس سیمپلکس، ۵۲۷ | کارسینوم پستان، ۴۶۸ | پاتوزنر و انتقال، ۵۱۸ |
| انتقال عمودی، ۵۲۸ | بارداری به دنبال کانسر پستان، ۴۷۰ | تشخیص، ۵۲۰ |
| تشخیص، ۵۲۹ | کانسرهای مجاری گوارشی، ۴۷۴ | تظاهرات بالینی، ۵۱۸ |
| تظاهرات بالینی، ۵۲۷ | گنوره، ۵۲۳ | درمان، ۵۲۲ |
| درمان، ۵۳۰ | غربالگری و درمان، ۵۲۴ | شانکروید، ۵۳۲ |
| هموفیلی | لنفویدها، ۴۷۱ | طبقه‌بندی |
| وراثت، ۳۰۳ | لوپوس اریتماتوی سیستمیک، ۳۷۶ | طبقه‌بندی دیابت در دوران بارداری، ۳۱۳ |
| هیپرتانسیون ریوی، ۱۰۵ | درمان در دوران بارداری، ۳۸۰ | عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی |
| بارداری، ۱۰۷ | لوپوس و بارداری، ۳۷۹ | |
| پیش‌آگهی، ۱۰۷ | مرگومیر و عوارض پری‌ناتال، ۳۸۱ | |
| تشخیص، ۱۰۷ | یافته‌های بالینی، ۳۷۷ | |
| | مراقبت‌های ویژه مامایی، ۳۸ | |



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

https://t.me/Khu_medical

Cunningham, Leveno
Bloom, Dashe, Hoffman
Casey, Spong

Volume 3
Williams

OBSTETRICS

25TH
Edition

Translated by: M. Valadan, M.D., Z. Mohammadi M.D.



https://t.me/Khu_medical



@khu_medical